

# ANAIIS PAULISTAS DE MEDICINA E CIRURGIA

Revista médica editada mensalmente pelo  
**SANATORIO SÃO LUCAS**  
Instituição para o progresso da Cirurgia

*Director: Dr. EURICO BRANCO RIBEIRO*

**VOL. LX**

*São Paulo, Novembro de 1950*

**N.º 5**

## Sumário:

Pág.

Pág.

Vital Brasil — Redação.....	337
Autobiografia de Vital Brasil.....	339
Vital Brasil — Dr. EDUARDO VAS.....	347
Vital Brasil e as serpentes — Dr. CASTRO GOTANA.....	369
Considerações gerais sobre a biolo- gia dos animais peçonhentos — Dr. VITAL BRAZIL.....	375
Do emprego da peçonha em tera- pêutica — Dr. VITAL BRAZIL.....	389
Do envenenamento elapíneo em confronto com o choque anafilá- tico — Drs. VITAL BRAZIL e VITAL BRAZIL FILHO.....	411
Contribuição ao estudo do veneno das glândulas das serpentes agli- fas — Drs. VITAL BRAZIL e J. VEL- LARD.....	463
Soro contra o veneno da "Lycosa raptoris"; método de dosagem — Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD 473	
Action coagulante et anticoagulan- te des venins — Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD.....	481
Funções do baco — rostrum da toco de VITAL BRAZIL.....	523
Contribuição ao estudo do veneno de batráquios do gênero Bufo — Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD.. 525	
Do papel dos lipóides em immuno- logia — Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD.....	537
Imunização por via intradérmica e por via subcutânea pelo soro an- tictenus — Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD.....	555
Epidemia de Limeira — fac-símile da primeira página do relatório es- crito por VITAL BRAZIL.....	563

Imunidade antitóxica experimental por via oral e por via nasal — Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD.....	506
Jubileo de formatura — Dr. VITAL BRAZIL.....	581
História de uma instituição — Dr. VITAL BRAZIL.....	585
Produção Médica de São Paulo: Associação Paulista de Medicina:	
Neuro-psiquiatria.....	597
Higiene e Medicina Tropical.....	597
Cirurgia.....	600
Dermatologia e Sifilografia.....	608
Patologia.....	610
Urologia.....	610
Sociedade de Medicina Legal e Cri- minologia.....	612
Sociedade Paulista de História da Medicina.....	613
Outras sociedades.....	613
Imprensa Médica de São Paulo: Sumário dos últimos números.....	617
Vida Médica de São Paulo: Colégio Internacional de Cirurgiões. 618	
Universidade de São Paulo.....	620
Serviço do Pênfigo Follicular.....	620
Assistência à Criança Defectuosa... 622	
Necrológico: Prof. Francisco Borges Vieira.....	624
Congressos Médicos: VII Congresso do Colégio Interna- cional de Cirurgiões.....	624
Congresso Internacional de Oftalmo- logia.....	628
I Congresso Latino-americano de Or- topedia e Traumatologia.....	628
Literatura Médica: Livros recebidos.....	630
Apreciações.....	631
Bibliografia de Vital Brasil.....	632

**Número em homenagem à memória de VITAL BRAZIL**



"Torres."

**CORTOBION**

AMPOLAS OU GOTAS

Suprarrenal + Vita-  
mina C + Cisteina

**CORTOBION QUININA**

AMPOLAS OU DRAGEAS

Suprarrenal + Vita-  
mina C + Cisteina  
+ Quinina

*embramos*



*Para o lançamento desta edição em  
homenagem à memória de*

## VITAL BRAZIL

*contaram "Anais Paulistas de Medicina e  
Cirurgia" com a cooperação das seguintes  
organizações:*

Cia. Farm. Bras. Vicente Amato Sobrinho S/A.  
Cia. Ind. e Com. Bras. de Produtos Alimentares  
Cia. Quimica Rhodia Brasileira  
Importadora Chiorboli Cirurgica Ltda.  
Ind. Bras. de Produtos Químicos Ltda.  
Ind. Farm. Endochimica S/A.  
Ind. Quimica e Farmacêutica SCHERING S/A.  
Inst. Butantan  
Inst. Lorenzini S/A.  
Inst. Pinheiros S/A.  
Inst. Vital Brasil — Lab. de Prod. Quim. e Biologicos S/A.  
Labs. Andromaco S/A.  
Lab. Bio-Nevron Ltda.  
Lab. de Biologia Clinica Ltda.  
Lab. Climax  
Lab. Farmacêutico Internacional S/A.  
Lab. "Luiz Pereira Barretto"  
Lab. Pharma  
Lab. SANITAS do Brasil S/A.  
Lab. Sintético Ltda.  
Lab. Torres  
Lab. Terapica Paulista S/A.  
Lab. Vérum  
Lab. Yatropan Ltda.  
Lutz Ferrando, Otica e Inst. Cientifico S/A.  
Medicamentos Alopaticos Nacionais S/A.  
Pravaz, Laboratórios S/A.  
Prod. Químicos CIBA S/A.  
Prod. ROCHE Químicos e Farmacêuticos S/A.  
Prod. Silbe — Paulino Ambrogi & Cia. Ltda.  
Sanatorio S. Lucas Ltda.  
SANDOZ — Anilinas, Prod. Quim. e Farm. S/A.  
Winthrop Produtos INC.

## Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia

### TABELA DE PREÇOS PARA ANÚNCIOS

CAPA:		Cr\$
2. <sup>a</sup> página da capa (12 × 19 cm.) por vez . . . . .		800,00
3. <sup>a</sup> página da capa (12 × 19 cm.) por vez . . . . .		700,00
4. <sup>a</sup> página da capa (12 × 19 cm.) por vez . . . . .		1.000,00
TEXTO:		
1 página (12 × 19 cm.) por vez . . . . .		800,00
½ página (9 × 12 cm.) por vez . . . . .		420,00
¼ página (9 × 5,5 cm.) por vez . . . . .		220,00
Encarte por vez . . . . .		800,00
Página fixa . . . . .		20% de aumento.

## ESTERILIZAÇÃO DO TRACTUS INTESTINAL PELO DERIVADO FTÁLICO DA SULFA

# ANASEPTIL = FTALIL

(Ftalil - Sulfatiazol com Vitamina K e B1)

Absorção praticamente nula, alcançando grande  
concentração no conteúdo intestinal

DISENTERIAS

COLIBACILOSES

ENTEROCOLITES

COMPANHIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA  
VICENTE AMATO SOBRINHO S/A.

Praça da Liberdade, 91

São Paulo

● Solução concentrada de glicero-  
fosfatos "cerebrais": de sódio,  
de potássio e de magnésio.  
● Leva as matérias minerais espe-  
cíficas indispensáveis a reconsti-  
tuição e ao funcionamento da  
célula nervosa  
**NÃO CONTEM ESTRICNINA  
NEM ARSÊNICO**  
**ESGOTAMENTO CEREBRAL. CON-  
VALESCENÇA. NEURASTENIA.**



## Nevrosthénine Freysingé

Gotas

Filial: rua Marquês de Itú, 202 — São Paulo

# VIKASALIL

EM DRÁGEAS ENTERICAS

+++

Anti-Reumatico — Analgésico

+++

Associação de Salicilato de Sódio  
com Piramido

+++

EFEITO MAIS RAPIDO.  
QUALQUER TIPO DE DÔR.

+++

*Fórmula :*

Salicilato de Sódio . 0,50  
Piramido . . . . . 0,10  
Vitamina K . . . . . 0,001  
Bicarb. de Sódio . . 0,03

+++

**LABORATÓRIO PHARMA**

*Marcello, Massara & Cia.*

Rua Tabatinguera, 164 — Fone, 3-7579 — São Paulo

# DACORENE



*nas cardialgias...*

Nova medicação de síntese, o DACORENE  
é dotado de ação eletiva contra  
**ANGORES PECTORIS**  
por lesões coronárias com arterite e com  
insuficiência ventricular esquerda.



A large, elegant, cursive signature or logo element, possibly representing the manufacturer or a brand name, located at the bottom left of the advertisement.

*A marca de confiança*

R 78 - 448 - PANAM.



Para a HIPERTENSÃO ARTERIAL:

# PHYTOSAL

Medicamento à base de SULFOCIANATO DE POTASSIO, associado a:

Cratoegus oxiacanta, sedativo e antiespasmodico; Passiflora quad., que reforça a ação do Cratoegus; Extrato de pâncreas desinsulinizado, de reconhecida ação vasodilatadora.

E' a medicação indicada em todos os tipos da Hipertensão, na Arteriosclerose, nas Cardiopatias hipertensivas, nos Acidentes vasculares e cerebrais das Hipertensões.

VIDRO DE 30 cm<sup>3</sup>.



TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E SUAS  
MANIFESTAÇÕES

## NOROFILLINA

(TEOFILINA-ETILENDIAMINA)

Via endovenosa

Via oral

Norofillina s/ glicose:

empôlas de 10 cm<sup>3</sup>.

24 ctgs. de teofilina-etilendiamina por empola.

Norofillina c/ glicose:

empôlas de 10 cm<sup>3</sup>.

3 empôlas de teofilina-etilendiamina 24 ctgs. cada.

3 empôlas de sôro glicosado hipertônico a 30%.

Norofillina comprimidos:

tubos com 20 comprimidos de 0,10, ctgs. de teofilina-etilendiamina.

A Norofillina pode ser usada só ou misturada com sôro glicosado.

---

**Laboratório TERÁPICA PAULISTA S/A.**

RUA OLÍMPIA, 104 — SÃO PAULO

UM NOVO ANTISPASMÓDICO CÁRDIO VASCULAR

# ANGIOSPASMINA

(COMPRIMIDOS)

**Fórmula:** Glicinato de teofilina sódica —  
Hexanittrato de manitol — Cloridrato de  
papaverina — Fenil-etil-malonil-uréia.

Associação sinérgica da ação antispasmódica do hexanittrato de manitol e da papaverina, aliada ao poderoso diurético glicinato de teofilina sódica.

**Indicações:** Hipertensão arterial — Espasmos vasculares  
esplancnicos e periféricos — Tromboangeite obliterante  
— Tonicardiaco — Diurético — Eretismo cardíaco.

ÚNICOS DISTRIBUIDORES:

**COMP. FARMACÊUTICA BRASILEIRA VICENTE AMATO SOBRINHO S/A**

Praça da Liberdade, 91 — Telefone: 6-2822 — SÃO PAULO

# *Rheuphan*

Ácido phenylcinchonico . . . 4/5  
Excipiente . . . . . 1/5

**Poderoso eliminador do ácido urico. Eficaz contra reumatismo articular e muscular e de ação benéfica na gota, mesmo no período agudo.**

**1 A 2 COMPRIMIDOS 3 A 4 VEZES POR DIA, DEPOIS DAS REFEIÇÕES**

**Química e fisiologia:** O RHEUPHAN transforma-se no organismo, inicialmente em ácido oxifenilcinchonico e depois em ácido piridínicarbonico.

**Propriedades:** O RHEUPHAN incrementa notavelmente a eliminação do ácido úrico. Sua eficácia é devida especialmente ao aumento forte do metabolismo das purinas, que provoca. Importante é também sua ação anti-pirética, analgésica e anti-flogística.

**LABORATÓRIO "LUIZ PEREIRA BARRETO"**

FARMACÊUTICO QUÍMICO - ARNALDO LOPES

RUA ALVES GUIMARÃES, 630 — SÃO PAULO



**ATROVERAN**



VITAL BRAZIL

*ao tempo em que deixou a direção do Instituto  
Butantan.*



# ANAIIS PAULISTAS DE MEDICINA E CIRURGIA

DIRETOR: DR. EURICO BRANCO RIBEIRO

Rua Pirapitinguf, 114 - Fone, 3-4198 - Caixa Postal, 1574 - São Paulo, Brasil

Assinatura: por 1 ano . . . . Cr \$ 100,00 — Numero avulso . . . . Cr \$ 10,00

VOL. LX

NOVEMBRO DE 1950

N.º 5

## Vital Brazil

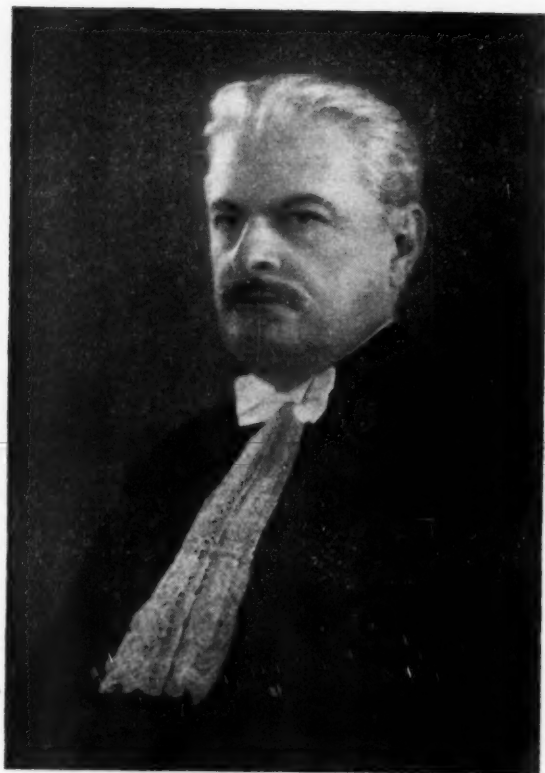
Vital Brazil foi, sem dúvida, um das figuras mais brilhantes da Medicina no Brasil. A sua morte abalou os meios científicos nacionais e a vida e a obra do grande brasileiro foram recordadas na imprensa e em todas as sociedades médicas, com expressivas homenagens.

A elas também se associou esta revista, através da adesão de seu diretor e seus redatores em várias oportunidades. Mas a isso não quis se limitar a direção dos "Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia". Não só o porte do vulto desaparecido merecia um registro especial em suas páginas, mas também era de justiça deixar nelas consignada um preito de gratidão e destacada homenagem àquele que, em agosto de 1913, assumia com Arnaldo Vieira de Carvalho e Diogo de Faria a direção científica desta revista, que então nascia.

Pensamos, inicialmente, em reproduzir, num só número especial, toda a obra de Vital Brazil, desde a sua tese de doutoramento, ainda inédita. Verificamos, porém, que parte dessa numerosa produção científica perdeu atualidade, não havendo interesse do leitor pelo assunto versado, enquanto que os estudiosos de sua obra facilmente poderiam encontrar os trabalhos publicados em qualquer das nossas bibliotecas especializadas. Demais, o livro que lhe deu maior notoriedade — "A defesa contra o Ophidismo" — foi traduzido para o francês e teve larga divulgação através de três edições, da mesma forma que o seu volume de "Memoria Historica do Instituto de Butantan". Lançado em 1940 em edição de luxo com ilustrações de Augusto Esteves, é um repositório completo da formidável obra realizada naquele afamado Instituto sob a sua orientação.

Assim, pareceu-nos mais acertado apenas destacar alguns trabalhos do eminente cientista, com o propósito de lembrar as suas pesquisas em diversos campos, mostrando que a sua obra não se resume nos substanciosos estudos sobre o ofidismo, mas que o seu espírito atilado e prático também se orientou para a solução de outros importantes problemas de elevado alcance social.

Com isso, desejamos fique registada a homenagem postuma desta revista à excelsa personalidade de Vital Brazil.



VITAL BRAZIL

*quando comemorou o seu jubileu profissional  
(1942).*

## Autobiografia de Vital Brazil \*

Usavam os antigos de emblemas e símbolos como meio de resumir e sintetizar normas e ensinamentos complexos, harmonizados em único conjunto, para apresentar à memória do iniciado, de um só golpe de vista e facilmente, lições ou regras de conduta, conhecimentos artísticos, científicos ou filosóficos, que de outro modo exigiriam muitas páginas para a sua completa explanação.

O iniciado, fixando o símbolo ou evocando-o a recordação viva da matéria simbolizada, cuja leitura ou audição levaria horas.

Um pouco por intuição e mais ainda pela observação, colhida em primeira mão, da luta de serpentes, o Instituto Butantã fixou, como emblema ou símbolo a Muçurana devorando a Jararaca — o elemento benéfico vencendo o mal — símbolo de grande significação, que resume, de modo expressivo vários aspectos da biologia aplicados à medicina moderna. Representa a reação celular ante o ataque do antígeno — peçonha, toxina ou bacilo — em ordem a criar elementos de imunidade passiva ou ativa.

Em 1918, quando se cogitava da instalação de um Instituto de Higiene, Soroterapia e Veterinária, em Niterói, por iniciativa do Dr. Raul Veiga, Augusto Esteves desenhou o emblema que deveria ser adotado pelo novo estabelecimento o qual era figurado por um triângulo isóceles, com um dos vértices voltado para cima, um dos lados por base e o espaço triangular em azul, contendo três estrêlas, uma em cada ângulo. Este emblema foi e continua sendo o símbolo esotérico do Instituto Vital Brazil. O lado básico do triângulo representa o Trabalho, o lado direito a Inteligência, ou linha mental, o esquerdo o lado afetivo — a Bondade, o Espírito Humanitário, em resumo: Ação, Inteligência e Altruísmo. As estrêlas representam a luz mental, a luz espiritual e a luz da consciência. O triângulo isósceles com linhas em perfeita harmonia e equilíbrio, corresponde pois, à ação e ao programa do I. V. B., dentro do ideal de bem servir à Ciência, à Pátria e à Humanidade.

E assim, evocando mentalmente a figura do triângulo, quero, nesta festa de cordialidade, emprestar-lhe um sentido especial — A Base, A Obra Realizada e os Lados, Dois Infinitos que se En-

\* Discurso proferido no Rotary Club de Niterói a 19 de novembro de 1942, quando lhe prestavam homenagem por ter sido seu nome inscrito no "Livro do Mérito".

contram — vossa infinita generosidade e o meu infinito reconhecimento.

Dentro desse triângulo debate-se a luz da consciência, por sentir que o valor e o mérito do trabalho realizado pertencem, na maior parte, a fatores estranhos à ação do homenageado, exigindo, a bem da verdade, a confissão que me proponho passar em revista.

Quando estudante de medicina não me deixei empolgar pela moda de materialismo que avassalava as escolas superiores e, graças a essa circunstância, conservei o espírito religioso a guiar-me os passos da vida, ensinando-me a fugir das questões pessoais, a defender a Verdade em terreno elevado, a respeitar a opinião e a liberdade de outrem. Aprendi que só o trabalho realizado com amor, dedicação e perseverança é construtivo e que o ódio nada constrói.

Recém-diplomado, procurei a terra paulista para dar início à vida profissional, tendo a grande ventura de entrar em contacto com o grande estadista Ceíário Motta, reformador dos Serviços de Saúde Pública e da Instrução do Estado de São Paulo. Servindo sob as suas ordens, tive a oportunidade de percorrer o Estado de São Paulo em várias direções, ao serviço da Saúde Pública, no combate à febre amarela, ao Cólera morbus, à Difteria e Variola. Com ele muito aprendi no que diz respeito a dedicação à causa pública dele recebendo a mais benéfica influência.

Deixando o serviço público, desejoso que estava de iniciar-me na vida profissional de clínico, conduziu-me o destino à cidade de Botucatu, onde encontrei um grande e velho amigo, o Reverendo Carvalho Braga, progenitor de Erasmo Braga, rotariano tão conhecido no meio literário e educacional. O Reverendo Braga, falando-me de várias plantas empregadas empiricamente no tratamento dos acidentes ofídicos, concitando-me a estudar o importante assunto, teve decisiva influência sobre o futuro da minha carreira.

Segui o conselho do Amigo, entregando-me ao estudo de vários vegetais, com o objetivo de descobrir a verdade, explicando a razão de ser de tão várias substâncias preconizadas contra o envenenamento. O primeiro trabalho foi de ordem psicológica, pois tive de vencer o pavor da serpente, resíduo do subconsciente.

Estava empenhado em experiências com o veneno de cascavel e vários extratos vegetais, quando veio-me às mãos o trabalho de Calmette, feito na Indochina, o qual focalizava a resolução do problema do ofidismo pela soroterapia. A simples leitura desse trabalho convenceu-me da verdade, levando-me a mudar de rumo.

Como, em Botucatu, fôsse extremamente difícil tentar experiências de imunologia e soroterapia, resolvi desde logo abandonar a clínica e voltar à Capital, onde, contando com bons amigos consegui ingressar como assistente do Instituto Bacteriológico, sob a



direção de Adolfo Lutz, o eminente sábio naturalista a quem o Brasil deve os mais assinalados serviços na solução de problemas científicos de interesse nacional.

Amante da natureza, dedicando-se completamente à ciência, aproveitava Lutz até os domingos e feriados para excursões nos arredores de São Paulo. Fiz-me seu companheiro nessas caminhadas através da serra da Cantareira, sequioso que estava de receber do grande mestre ensinamentos preciosos à propósito de cada espécime capturado. Dêle obtive autorização para ocupar-me do ofidismo na próprio Instituto e não só isto, mas os mais sábios conselhos na orientação dos meus primeiros trabalhos sobre a classificação das serpentes, o método de colher a peçonha, a imunização dos animais, etc. Devo aqui confessar que sem as sábias lições de Lutz dificilmente teria chegado ao fim tão ardentemente desejado.

Ainda no Instituto Bacteriológico, encontrei dois mestres, a cuja memória rendo a homenagem de profunda gratidão: Artur Mendonça e Bonilha de Toledo. O primeiro, discípulo de Dantec, fundador da Escola Pastoriana em São Paulo, indicado pelo próprio Pasteur ao nosso Embaixador em Paris, — o Dr. Gabriel Piza, — como o bacteriologista capaz de instalar e dirigir o Instituto Bacteriológico de São Paulo, que foi o primeiro em terras do Brasil; o segundo, Bonilha de Toledo, diplomado na Bélgica, técnico primoroso, com conhecimentos especializados em química biológica. Dêstes dois amigos, ambos falecidos, ainda jovens, recebi os mais preciosos ensinamentos.



Casa onde nasceu Vital Brazil, em Campanha, Minas Gerais

Com o aparecimento da Peste Bubônica em Santos, em 1899, tendo enfermado do terrível mal, quando em desempenho de missão no Instituto Bacteriológico, tive meu nome lembrado para instalar e dirigir um Instituto Soroterapico, com o primordial objetivo de preparar o soro contra a peste, cuja falta se fazia sentir por toda parte.

Quando, ainda convalescente, regressei a São Paulo, já o Governo do Coronel Fernando Prestes havia adquirido a fazenda do Butantã, para instalar o aludido Instituto.

Em Santos tive oportunidade de travar ótimas relações com Osvaldo Cruz, que comissionado pela Saúde Pública do Rio de Janeiro viera àquela cidade para verificar a existência da peste.

Uma vez reconhecida a epidemia, também aquêle notável homem de ciência fôra contratado pelo Barão de Pedro Afonso para director técnico do Instituto de Manguinhos. De sorte que Butantã e Manguinhos nasceram ao mesmo tempo, pela mesma causa e com os mesmos objetivos.

A diferença estava justamente nos respectivos diretores. Enquanto Osvaldo, possuidor de inegualável cultura, havia chegado de Paris, onde fizera o curso do Instituto Pasteur, o futuro diretor do Butantã era apenas um discípulo novel e atrasado na especialidade. Entretanto, amparado pela bondade do diretor de Manguinhos, e pelo insopitável entusiasmo pela soroterapia, conseguiu vencer os momentos de desfalecimentos e hesitação, dando entrada no Butantã a 24 de dezembro de 1899. Na bagagem científica levava apenas a questão do ofidismo, exultando com a feliz oportunidade de poder aplicar em maior escala, em grandes animais, os conhecimentos colhidos na experiência em animais de laboratório.

Nessa grave fase da vida em que tudo eram dificuldades, tive a felicidade de contar com o decidido apôio do Governo de São Paulo e de um dos meus maiores amigos, do grande higienista doutor Emilio Ribas, que todo o Brasil conhece e admira. Foi êle quem tudo fêz pelo novo Instituto, desde a compra do terreno até a indicação do pessoal, além de prestar-lhe assistência contínua durante todo o tempo em que ocupou o elevado cargo de diretor do Serviço Sanitário.

Além de Fernando Prestes, considerado o fundador do Butantã, é justo consignar o nome do Conselheiro Rodrigues Alves, o organizador, o do doutor Carlos Guimarães, o do doutor Carlos de Campos, e tantos outros chefes de Estado que prestigiaram o Instituto.

No grande número de colaboradores técnicos que com a mais decidida dedicação prestaram serviços inestimáveis à Instituição, registrarei apenas os seguintes, que não pertencem mais ao mundo dos vivos: Drs. Petit Carneiro, João Florêncio, Dorival de Camargo, Crissiuma de Toledo, Octavio Veiga, Lemos Torres, Lemos Monteiro e Sergio Meira.

O Instituto de Niterói reconhece como fundador o Dr. Raul Veiga, que na qualidade de Presidente do Estado do Rio de Janeiro, projetou a instalação do estabelecimento, atraindo para aqui os elementos técnicos necessários, entre os quais figuravam, além do diretor, vários assistentes do Butantã, tendo como paladino e grande entusiasta pela nova organização, o doutor Octávio Veiga, espírito dinâmico e empreendedor a cuja memória presta o I. V. B. a mais justa e merecida homenagem.

Aos Drs. Dorival de Camargo, Crissiuma de Toledo, Octávio Veiga e Vital Filho, para só falar nos mortos, deve o nosso estabelecimento os mais assinalados revigos.

Da parte do Governo do Estado do Rio de Janeiro e das autoridades Sanitárias encontrou sempre o Instituto Vital Brazil o mais decidido apôio e auxílio, sendo de justiça salientar o nome do Excelentíssimo Senhor Comandante Amaral Peixoto, a quem o nosso estabelecimento deve a atual fase de desenvolvimento e progresso.

Tanto em Butantã como no I. V. B. trabalha atualmente uma geração nova, cheia de entusiasmo, que explica a eficiência e grandeza destas duas realizações. A mim só cabe uma pequena parcela nessa obra gigantesca. Esta a confissão a que estava obrigado ao receber esta expressiva homenagem e as honrarias com que fui distinguido pelo Governo Federal.

E, finalmente, agradeço de coração:

Ao Dr. Alfredo Neves, Professor emérito, pelas palavras de simpatia, repassadas de generosidade com que se dignou saudar-me em nome dos amigos aqui presentes.

Ao senhor Interventor Federal, por se ter feito representar nesta festa.

Ao Sr. Prefeito de Niterói, que aqui comparece na pessoa de seu representante.

Aos Srs. representantes da Imprensa que compareceram a esta reunião.

Ao Sr. Presidente da Sociedade de Medicina e Cirurgia, pela comunicação do voto de aplauso e congratulações dessa douta sociedade.

Ao Diretor da Faculdade Fluminense de Medicina, essa casa de trabalho e de estudo.

Aos colegas e amigos, por esta tocante manifestação.

Ao senhor Presidente da República, Estadista de notável e excepcional valor, que no período de angústias por que atravessa o mundo, dirige os destinos da Pátria, agradeço a grande honra que se dignou conceder-me, mandando inscrever o meu nome no Livro do Mérito. E peço que todos me acompanhem no brinde honra pela saúde e felicidade de S. Excia. o Sr. Presidente Getúlio Vargas.

Este discurso foi a resposta à seguinte saudação que lhe foi feita pelo rotariano Alfredo Neves:

Senhores:

A homenagem do Rotary ao Dr. Vital Brazil, pela inscrição do seu nome no Livro de Mérito, traduz os sentimentos de admiração da sociedade fluminense, pelo cientista ilustre e de nobre idealismo, mas também significa a profunda afinidade entre a proveitosa e fecunda atuação do noso homenageado e a da nossa instituição.

Na nossa homenagem fala, efetivamente, a sociedade fluminense, por isso que no Rotary têm assento, em plano rigorosamente igualitário, representantes de tôdas as categorias sociais e econômicas do Estado, estando representados, assim, em nossa instituição, tôdas as correntes do pensamento, do trabalho e da produção da coletividade regional.

E em nossa manifestação há muito calor e muita sinceridade, porque sentimos serem rigorosamente afins os trabalhos do homenageado e da instituição: — o Dr. Vital Brazil, em sua longa, brilhante e operosa atividade científica, outra coisa não tem feito senão servir, mas servir por idealismo, por vocação e por destino à coletividade, votando ao seu benefício as criações maravilhosas do seu saber e de suas pacientes investigações.

O Rotary não tem outra finalidade, nem outro objetivo senão o de servir, mas servir coletivamente, servir idealisticamente, sob o impulso de sua concepção generosa e humanitária de cooperar em tudo que possa contribuir, de qualquer modo, para o bem-estar do indivíduo e para o progresso da coletividade.

Assim, partindo de princípios diferentes e através de métodos bem diversos — a nossa instituição e o nosso insigne homenageado se encontram no plano comum do ideal, que os conduz ao mesmo caminho largo e generoso da felicidade humana.

Essa identidade, que apontamos ocasionalmente, servirá, pelo menos, para que melhor nos entendamos e mais acentuadamente interpretemos os sentimentos comuns que nos inflamam o espírito, na realização de todos os postulados do bem.

Servirá, do mesmo modo, para expressar as razões por que os rotarianos tanto se rejubilaram com a merecida distinção que o governo da República vem de conferir ao Dr. Vital Brazil, mandando incluir o seu nome no Livro do Mérito.

O nosso júbilo não é, porém, fruto exclusivo dessa afinidade de intenções e de objetivos: — é, também, consequência inevitável, lógica e incoercível do reconhecimento público ao grande e benemérito cientista, que tantos e tão relevantes serviços tem prestado ao Brasil e à humanidade.

Vital Brazil é bem o símbolo do homem e do sábio, aquele com todos os sentimentos alevantados que o impelem para a execução do dever de utilidade social, e este com todos os traços luminosos da devoção e do sacrifício, em holocausto à ciência.



Na realização desse programa, a sua atividade não se marca por anos, mas por decênios.

Já em 1896 o encontramos clinicando em Botucatu, popularizado na velha cidade paulista, pela sua preocupação de lidar com cobras, cujos venenos então já estudava com aquela absorvente atenção de quem tinha um nobre destino a cumprir.

Na pacatez e no bucolismo daquele pequeno centro rústico, realizava já o ilustre cientista as primeiras pesquisas para a descoberta do soro antiofídico, que haveria de projetar o seu nome no cenário da Pátria e por todos os recantos do mundo civilizado, envolvendo-o na benemerência e no respeito da sociedade.

A repercussão dos seus estudos e das suas investigações acimentou o seu merecido prestígio no mundo médico paulista e, quando a peste bubônica invadiu o Estado bandeirante, era Vital Brazil comissionado para dirigir e organizar o Instituto Butantã, nos últimos instantes do século passado. Ai, enquanto trabalhava devotadamente no preparo do soro anti-pestoso, Vital Brazil prosseguia os seus estudos sobre ofidismo, e já em junho e agosto de 1901 entregava ao consumo, para salvar milhares de vidas úteis e preciosas, os primeiros tubos de soro antipestoso e antipeçonhentos.

O Instituto Butantã transformou-se, sob a clarividente direção de Vital Brazil, no mais importante centro científico da América do Sul, passando a desfrutar o mais alto conceito e a funcionar como centro de pesquisas e estudos de médicos de todas as escolas e faculdades americanas.

Deixando São Paulo, muito mais tarde, depois de longa e brilhante excursão aos Estados Unidos, Vital Brazil veio instalar em Niterói outro instituto que, na aplicação dos seus estudos e de suas investigações, rapidamente se aperfeiçoou, concorrendo com a fama e o prestígio do seu congênere de Butantã: — é o Instituto Vital Brazil, obra grandiosa e meritória, realizada sob a inspiração exclusiva do seu emérito fundador.

Do que representa, para a ciência, esse instituto, nada é preciso dizer, pois todos os conhecem e sabem o vulto dos serviços que ele está prestando às populações do Estado do Rio, do Brasil e da América. O que esse Instituto representa para a Nação, também nada se pode acrescentar ao fato de até ele virem estudantes e cientistas de outros países aperfeiçoar a sua cultura.

Esses dois institutos — Butantã e Vital Brazil — sintetizam bem e exprimem suficientemente a grandeza e a magnitude da obra realizada pelo nosso homenageado, a quem pode se aplicar o conceito de Carlyle sobre Pascal — homem e sábio, enalteceu a espécie, enobreceu a civilização e inscreveu mais um nome na galeria dos grandes servidores da Humanidade.

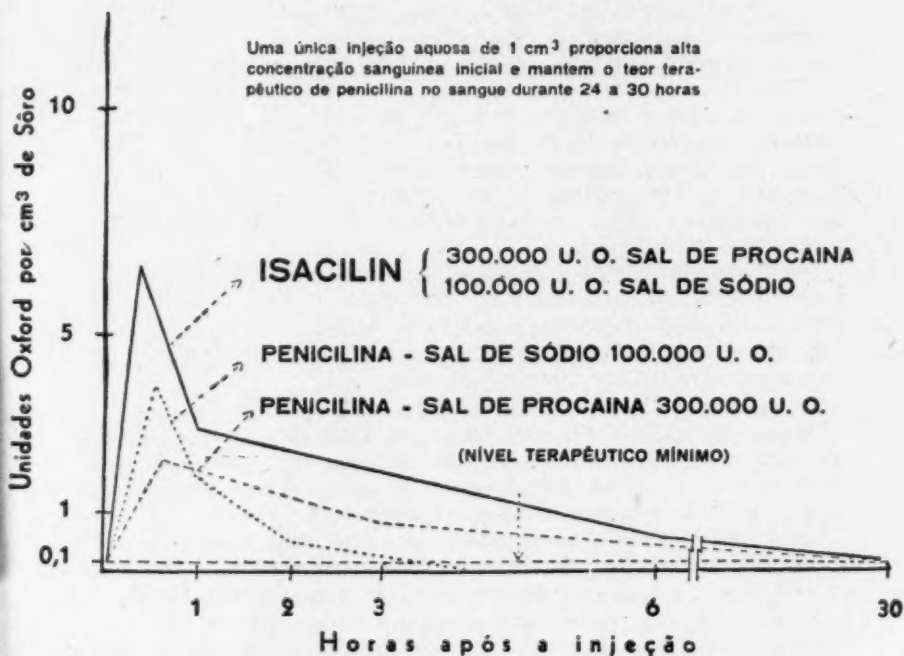
Vital Brazil bem merece essa legenda: — com ele o que se engrandece é o patrimônio científico da Pátria Imortal.

PENICILINA BRASILEIRA

# ISACILIN

COMPOSIÇÃO:  $\left\{ \begin{array}{l} 300.000 \text{ U. O.} \quad \text{PENICILINA G} \\ \quad \quad \quad \text{SAL DE PROCAINA} \\ + \\ 100.000 \text{ U. O.} \quad \text{PENICILINA G} \\ \quad \quad \quad \text{SAL DE SÓDIO} \end{array} \right.$

## NOVA TÉCNICA NA PENICILINOTERAPIA



O ISACHLIN possibilita, numa só aplicação, os resultados combinados dos sais de sódio e de procaína, dados separadamente.

AÇÃO  $\left\{ \begin{array}{l} \text{RÁPIDA} \\ \text{DURADOURA} \end{array} \right.$   $\left\{ \begin{array}{l} \text{devida à Penicilina G - SAL DE SÓDIO} \\ \text{graças à Penicilina G - SAL DE PROCAINA} \end{array} \right.$



INDÚSTRIA BRASILEIRA DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.  
Praça Cornélio, 96 - 5-0303 - 5-0918 - S. Paulo - Brasil



## Vital Brazil\*

**Dr. Eduardo Vaz**

*Diretor do Instituto Butantan*

A Sociedade Paulista de História da Medicina vem cultuando os grandes vultos da medicina brasileira, como exemplo que possa influir na formação espiritual e científica das novas gerações, dando-lhes hábitos de modéstia, inculcando-lhes o culto à tradição e o respeito à autoridade.

Hoje, a Sociedade se abre para se associar às homenagens que estão sendo prestadas a um dos pioneiros da medicina experimental na nossa terra — Vital Brazil — que, no dia 28 último, completou o seu 85.º aniversário natalício.

Indague-se — Quem é Vital Brazil? E todo o mundo o dirá — o criador do Instituto Butantan. A grandeza da obra o envolve no maior dos elogios, na mais perfeita das apreciações.

No entanto, outras perguntas mais desentranhadoras podem e devem ser formuladas — quem era Vital Brazil? que influências nêle atuaram para a realização da sua obra? que influências condicionou êle sôbre o ambiente em que viveu?

Vindo de Minas, onde nascera na cidade de Campanha, Vital chegou a S. Paulo, com 14 anos de idade, em 1880, para fazer o curso de humanidades e prestar os exames das matérias exigidas nos cursos superiores. Sustentou lutas e fez sacrifícios, na perseverança da realização do desejo de estudar medicina. Faleciam-lhe recursos para viver no Rio de Janeiro, sede de uma das nossas Faculdades Médicas.

Conta-nos Emilio Ribas (1), o grande higienista de S. Paulo, que “a coragem que Vital herdara, o amor ao trabalho, a que se afizera desde cedo (porque, estudando humanidades, já ensinava primeiras letras) não deixaram arrefecer o seu entusiasmo, e, em busca de um ideal, partiu para o Rio de Janeiro.

Lá chegou, levando no bolso uma modesta soma, que, naquela época, o garantia de privações por dois ou três dias. As provações dessa ordem, quando devassadas pelos amigos, converteu-se em padrões de glória. Não era a esperança de tão grande recompensa que dava alento ao nosso lutador, mas a sede do saber, que era mais intensa de que a sensação de fama ou a preocupação de renome. Muito teve que lutar, muito dissabor a sofrer

\* Conferência realizada na Sociedade Paulista de História da Medicina, poucos dias antes da morte do ilustre brasileiro.

e muita decepção a pôr à margem. Quantos daqueles que então lhe negaram colocação, podendo dar-lha, não se orgulhariam hoje de a ter dado! Alguns, porém, procuraram auxiliá-lo; são esses ainda hoje os seus mais queridos amigos de outrora.

Não quero ser longo nessa indiscreção por mais desculpável que seja e por mais realce que traga ao nome de Vital Brazil. Pelo que já disse é fácil conceber quanta tenacidade se fazia necessária para vencer os maus embates da sorte. Basta lembrar que foi ensinando que obteve os meios de manutenção, o necessário para pagar livros e taxas de matrículas.

Nesses tempos de aperturas, toda a economia era imposta ao seu bolso, inclusive a de andar a pé, quando uma passagem de bonde custava tão pouco dinheiro...

Aprendeu à sua custa a ser econômico e a administrar com zêlo, e ensinando, aprendeu a ser bom professor. A sua exposição é clara, como a de um velho mestre.

Vencidos os primeiros anos do curso médico, a sorte começou a ser-lhe menos severa, mas ainda assim era sempre a golpes de talento e de esforço que conseguia melhorar a sua situação: — alcançou, por concurso, o lugar de ajudante de preparador da cadeira de Fisiologia.

Desta maneira, foi, desde cedo, arrastado aos estudos de laboratório.

A ventura ao mesmo tempo que lhe concedia os primeiros favores, dava orientação nova ao seu espírito.

Vem de longa data, pois, o seu amor aos estudos experimentais em que tanto sobressaiu.

A época propiciava entusiasmo aos moços para o trabalho experimental, na reviravolta que o ensino médico sofreu à influência da revolução pastoriana.

Vital cursa a Faculdade no período de 1886 a 1891, em plena efervescência da bacteriologia e da imonologia. Datava de um ano a primeira vacinação antiarrábica por Pasteur. E, entre os primeiros beneficiários da descoberta, estava um menino de São Paulo, Pinto Serva, que fôra enviado a Paris, para o tratamento, com carta de recomendação de Pedro II, Imperador do Brasil.

A mútua admiração e respeito que se devotavam o sábio francês e o monarca brasileiro, como se evidencia da correspondência que se trocavam, ensejou viesse ao Rio de Janeiro a ser das primeiras cidades — sede de um Instituto Pasteur. Foi em 1888, na mesma época em que Pasteur enviava o seu discípulo Calmette para fundar na Indochina o Instituto Pasteur de Saigão. Iniciava-se a descentralização dos serviços de raiva, porque uma das condições de eficiência da vacina estava na precocidade da sua instituição.

No Rio de Janeiro, cedo e intenso, se fez o reflexo do movimento pastoriano, e, por pouco, Pasteur deixou de vir ao Rio, estudar o mal amarello.

Vital, formado em 1891, retorna a São Paulo, onde encontra ambiente propício aos seus anseios. São dele as palavras: "São Paulo, cioso dos seus foros de civilizado, acompanhando com interesse todos os progressos realizados em todos os ramos de atividade, compreendendo bem o elevado alcance moral e econômico de zelar pela saúde de seus habitantes, foi o 1.º dos Estados da União Brasileira, que procurou nortear a organização sanitária, nos seus domínios, de acôrdo com as modernas conquistas científicas.

O dr. Vicente de Carvalho, secretário do Interior sob a presidência do saudoso paulista dr. Cerqueira Cesar, foi quem deu os primeiros passos para a transformação do Serviço Sanitário do Estado. Foi ele quem mandou contratar na Europa os especialistas que vieram instalar o Instituto Bacteriológico e o Laboratório de Análises Químicas, quem fundou o serviço de desinfecções, com material apropriado, quem creou o Instituto Vacinogênico, Laboratório Farmacêutico, etc.". E, o Instituto Bacteriológico foi fundado em 1892, sob a direção de Le Dantec. Adolfo Lutz, subdiretor, em muito breve tempo substituiu o cientista francês.

Este Instituto marcou época, e fez a medicina paulista entrar em fase de grande vibração, de entusiasmo e de lutas, como no Velho Continente, em que as vitórias da ciência experimental repercutiam fóra dos laboratórios e dos cenáculos, e vinham ao grande público, pela objetivação em benefícios de ordem prática.

Coincide com a chegada de Vital a S. Paulo a irradiação da febre amarela dos intensos focos, que eram Santos e Campinas, com as suas primeiras investidas para outro lado do interior do Estado. Vital é comissionado para Rio Claro, e mais tarde para Jaú.

Relata, Emílio Ribas: "Estas comissões marcam o início da sua carreira pública".

Médico da Força Policial, prestou serviços profissionais às tropas destacadas em Caraguatatuba, por ocasião da revolta de 6 de setembro e da ameaça de invasão do Estado pela gente de Gumerindo Saraiva.

O dr. Vital Brazil pagava assim o seu tributo de militar e de patriota.

Em 1893, foi nomeado inspetor sanitário e, nesse cargo, desempenhou várias comissões em cidades do interior: Belém do Descalvado, Porto Ferreira, Pirassununga, Leme, etc.... Em Belém do Descalvado contraiu a febre amarela.

Em 1895, quando a cólera morbus atacou o vale do Paraíba foi mandado como chefe da comissão sanitária em Cachoeira. Esta, como todas as comissões, foi desempenhada com grande competência, muita dedicação ao trabalho e aos estudos epidemiológicos, pelo que mereceu sempre as simpatias e a consideração de Cesário Motta, simpatias que ele retribuiu com carinho à me-



mória o ilustre médico e administrador paulista. Vários relatórios existem publicados das epidemias que êle acompanhou ou combateu naquela ocasião.

Depois dessas peregrinações por cidades da dor, que eram flageladas por epidemias, resolveu clinicar e esteve dois anos em Botucatu, onde angariou bom nome, boa clientela e bons amigos”.

Nessa Botucatu, preocupou-se Vital, com o problema do ofidismo, tantas eram as vítimas, e para as quais só havia a esperança frustrada das panaceias. Vital se expõe ao perigo do estudo experimental dos venenos, e sempre encontra nula a ação dos remédios apregoados.

Com a sua nomeação, em 1896, para ajudante do Instituto Bacteriológico, se lhe abre um campo e se oferecem condições propícias para prosseguimento dos seus estudos. Orienta-se nos trabalhos de Calmette (2, 3, 4, 5, 6) na Indochina, que obtivera um soro anticobra. Vital verifica a inatividade deste soro sobre os venenos da nossa cascavel e espécies de *Bothrops*. Isso leva-o a imunizar animais com os venenos de serpentes do Brasil e pesquisar a especificidade. Conseguiu — o soro anticrotálico é ativo contra o veneno da cascavel, e o botrópico contra os venenos das espécies de *Bothrops*. Misturando os dois, fez o soro polivalente, o anti-ofídico, aplicável nos acidentes, em que a espécie causadora não foi determinada.

Lutz alcança o valor destes primeiros ensaios, e solicita ao Governo a criação de um instituto, onde Vital Brazil pudesse prosseguir suas investigações.

No Instituto Bacteriológico, não havia espaço suficiente, nem instalações para cativoiro das serpentes, para estabulação de grandes animais, nem para os serviços de imunização e sangria.

E’ desse período, a publicação de Vital — “estudos experimentais sobre o preparado denominado salva-vidas, preconizado contra a mordedura de cobras e outros animais (7).

A atividade do Instituto Bacteriológico foi muito intensa, sobrelavando-se a identificação da epidemia de cólera, na Hospedaria dos Imigrantes; a da febre tifóide, velha endemia paulista; a luta contra a febre amarela, baseada na aplicação de medidas contra os mosquitos; e a identificação do surto epidêmico surgido em Santos, em 1899.

Para o estudo deste último, foi comissionado Vital Brazil, que partira para Santos, no dia 9 de outubro.

“Instala um rudimentar laboratório em um dos quartos do Hospital do Isolamento da cidade. Identifica a epizootia de ratos, obtendo culturas positivas do bacilo da peste, da polpa esplênica e do sangue. Identifica a peste, por exames de bubão e de sangue de doentes. Autopsia. Lutz acompanha com interesse o trabalho, e confirma os resultados das inoculações, das culturas, dos esfregaços.



O povo não quer que seja peste, porque não convém aos seus interesses. Alguns médicos mal orientados acoroçam a incredulidade e a revolta popular, sem, entretanto, procurarem ver aquilo que negam.

Trata-se de um pôrto, e todo o comércio está prejudicado.

Por essa época, um cirurgião do Rio de Janeiro, Chapot Prevot, chamava a atenção do mundo cirúrgico com a operação das xifópagas. E' um nome conhecido. O comércio de Santos o manda buscar para opinar sobre o diagnóstico das autoridades sanitárias, na esperança de uma contradição rumorosa.

Ao mesmo tempo, a Saúde Federal envia Oswaldo Cruz para acompanhar os trabalhos.

No dia 21 de outubro, entra no Isolamento o doente Turibio Fontes. Estado comatoso. O sangue e o material do bubão revelam, em preparação direta, cocobacilos vacuolizados. As culturas não são puras. Há divergência de diagnóstico. Vital se empenha no seu estudo, mas 2 dias após começa a sentir os primeiros sintomas da moléstia. Chega Oswaldo Cruz e Vital lhe confia o prosseguimento. Não resta dúvida. Peste mesmo.

As agressões continuam. Lutz, confiante, e sem vaidade, envia os esfregaços, as culturas, o material ganglionar às mais altas autoridades neste assunto, em diversos países da Europa, a saber: Patrick Manson, da Escola de Medicina Tropical de Londres, professor Motchnikoff, do Instituto Pasteur de Paris, professor Dum-



Prédio em que Vital Brazil iniciou os trabalhos técnicos do Instituto Butantan

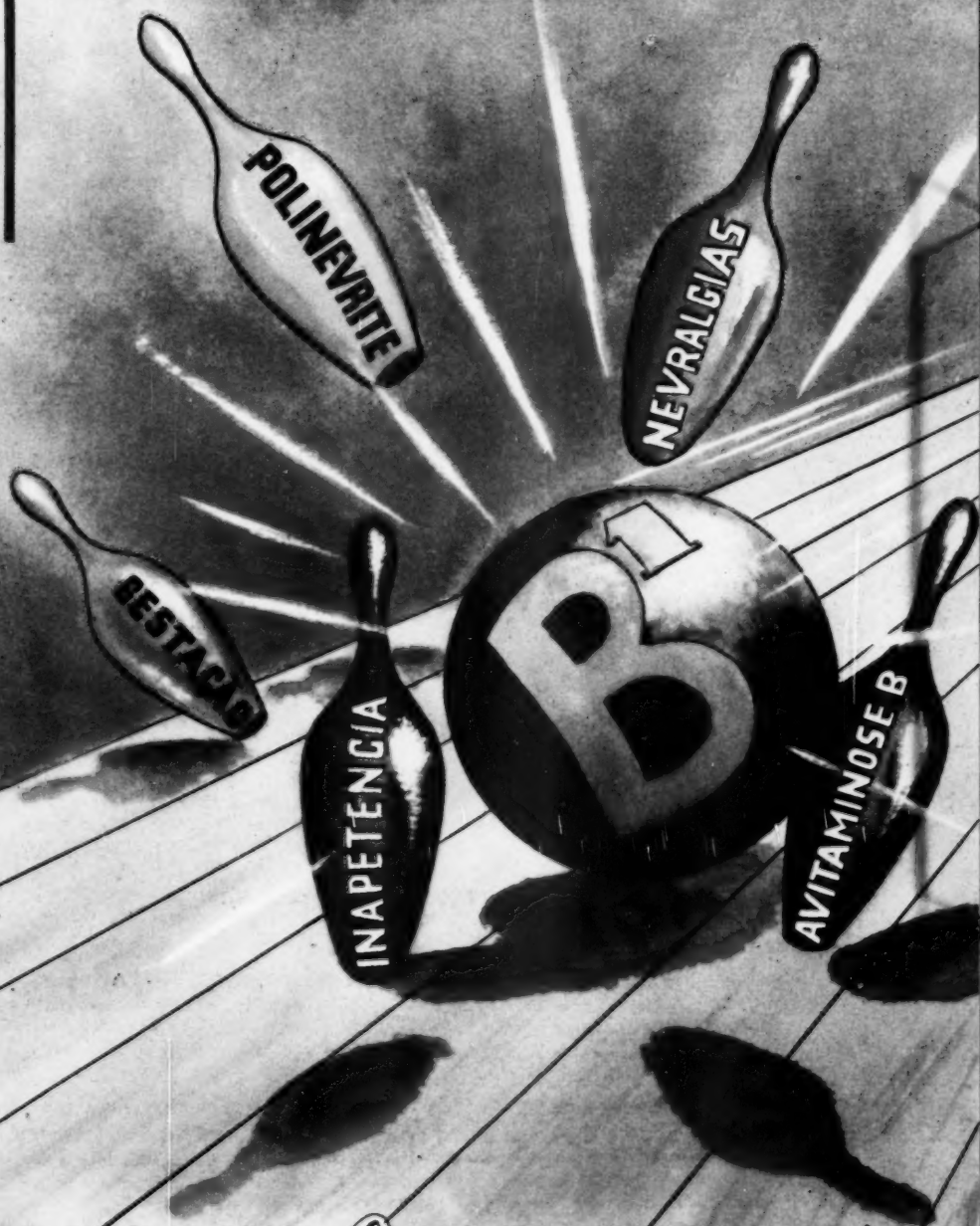
bar, do Instituto de Higiene de Hamburgo, e Nocht, médico do pôrto da mesma cidade. Confirmação (8)'.  
Por motivo de sua moléstia em Santos, Vital recebeu da Academia Nacional de Medicina um ofício de congratulações por haver escapado a cruel infecção de que fôra vítima, no exercício de seus deveres profissionais. O dr. Silva Araujo, que subscreve o ofício, assim termina: "E'-me sumamente agradável ser o veículo desta tão honrosa quanto merecida distinção, com que quiz a Academia galardoar vossos humanitários serviços, e, se m'o permitirdes, juntarei aos da douta corporação os meus sinceros parabens, fazendo votos para que continueis a vos dedicar, com a mesma competência e assiduidade".

Foi época brilhante essa em que a bacteriologia lança jorros de luz no campo das epidemias, devassando-lhes os segredos, e iluminando mais adeante o terreno fértil da imunologia, com a prevenção específica das infecções pelas vacinas e com a cura pelos soros.

Contra a peste, essas armas já tinham provado. Yersin, o descobridor do agente etiológico, havia mandado culturas do germe



Laboratório improvisado por Vital Brazil para os primeiros estudos feito no Instituto Butantan



LABORATORIO *Panitas* DO BRASIL, S.A.

AVENIDA LINS DE VASCONCELOS / 3.420 • TELEFONE / 7-0253

# VITAMINA B<sup>1</sup>

Nossos conhecimentos sobre a intimidade do mecanismo de ação da vitamina B-1 evoluíram rapidamente, e hoje sabe-se do papel importante que desempenha nos processos de oxidação nos tecidos, onde funciona como co-carboxilase, nos processos de descarboxilação do ácido pirúvico, AUHAGEM, após prévia fosforilação, SCHUSTER.

Os efeitos dominantes da deficiência de tiamina são: lesões do sistema nervoso, dilatação e disfunção do coração, edema em certos casos, perturbações gastro-intestinais, atrofia muscular e anorexia.

A **anorexia** é um dos primeiros sintomas observáveis da carência vitamínica. Não há deficiência vitamínica conhecida que se acompanhe de inapetência tão intensa.

A melhora do apetite quando a inapetência é devida à deficiência de vitamina B-1 faz-se sentir rapidamente, mesmo dentro de 24 horas.

Há numerosas experiências que demonstram que a dieta de crianças pode ser consideravelmente melhorada pelo uso da vitamina B-1. Há fortes indícios de que a anorexia tão frequente nos primeiros anos de vida se prenda à uma deficiência de vitamina B1 (BARTLET), pelo menos em muitos casos.

Segundo MORGAN and BARRY, é muito provável que haja uma relação entre o decréscimo de complexo B na dieta e a anorexia, nervosismo, constipação e provavelmente outras perturbações gastro-intestinais nas crianças.

Algumas condições em que a vitamina B-1 encontra justificativa de emprego são as seguintes, naturalmente com exclusão do beri-beri onde o emprego é evidente.

Em primeiro lugar devemos destacar, pela sua frequência, a neurite da gestação, que frequentemente, como acentua WHITFIELD, acompanha os vômitos, condição em que a nutrição é claramente prejudicada. Acresce notar, como frisam PLASS e MENGERT, que nestes casos é muito usual como medida terapêutica forçar a razão glucídica, que ainda aumenta as exigências de vitamina B-1.

Nas neurites alcoólicas os trabalhos de SHATTUCK, BLANKENHORN e SPIES demonstraram perfeitamente a carência de vitamina B-1 e os benefícios de seu emprego nessas condições.

O mesmo se deve dizer das **neurites tóxicas** pelo chumbo e pelo arsênio, durante o tratamento intensivo da sífilis, e das neurites do trigêmeo.

**Nas moléstias febris de longa duração** em que o metabolismo geral está aumentando. Nas **perturbações intestinais**, com comprometimento de absorção.

Segundo WEISS e WILKINS a vitamina B-1 dá bons resultados em disfunções **cardíaco vasculares**.

MEANS e colaboradores acentuam o valor da tiamina nas tireotoxicoses, quando seu consumo é exagerado em virtude do aumento de metabolismo que então se verifica.

Não se pode esquecer o detalhe importantíssimo de que não fazemos reservas de vitamina B-1, de sorte que seu uso deve ser constante.

**APRESENTAÇÕES — AMPOLAS COM 0,050 gr. E 0,100 gr.**

## INDICAÇÕES:

- a) **Quando houver aumento de metabolismo total:** Trabalhos pesados, delírio, psicose maniaco depressiva. Febre de longa duração. Tireotoxicose. Gestação. Períodos de crescimento. Moléstias infecciosas.
- b) **Nos comprometimentos da absorção:** diarreias, vômitos, fistulas intestinais, verminoses e protozooses.
- c) **Havendo excesso de excreção:** Grandes poliúrias do diabetes mellitus e insipidus.
- d) **Inapetência por falta de vitamina B-1:** Neurites alcoólicas plúmbicas, arsenicais, e tóxicas em geral. Como preventivo e curativo das diarreias de verão nas crianças. Durante o tratamento por sulfonamidas.

a Paris, ao Instituto Pasteur, onde Roux, Calmette e Borrel prepararam as vacinas e imunizaram cavalos para obtenção do sôro.

Nós no Brasil, estávamos desarmados e desaparelhados.

Felizmente os dirigentes do nosso Estado não faltaram ânimo, energia e decisão, para medidas imediatas. Foi adquirida a Fazenda Butantan, distante 9 quilômetros do centro, sendo designado Vital Brazil para dirigir os trabalhos de instalação.

"Um rancho aberto,, ligado ao estábulo, no qual faziam a ordenha, foi rapidamente murado e adaptado aos fins de laboratório. Foi aí, nesse ambiente paupérrimo, onde o desconforto corria parelha, com a impropriedade das instalações, que tiveram início os primeiros trabalhos técnicos do Instituto Butantan.

Não se mediram sacrifícios para a realização da tarefa. O pessoal técnico e administrativo era transportado diariamente, por veículo de tração animal (troli), único capaz de vencer as dificuldades de péssima estrada trafegada por numerosas carroças carregadas de tijolos, de areia e de lenha para o abastecimento da Capital".

16 de dezembro de 1899 marca o início dos trabalhos. Além das improvisações foram construídas uma cocheira-enfermaria para animais pestosos, um alpendre para sangria e pequeno pavilhão para colheita e distribuição e acondicionamento dos soros.

Assim funcionou em um regime provisório até 23 de fevereiro de 1901, quando o presidente do Estado, Francisco de Paula Rodrigues Alves, pelo decreto N.º 878-A, dava organização oficial ao Instituto Butantan, nomeando Vital Brazil, seu diretor.

11 de junho de 1901 marca a 1.ª entrega de sôro antipastoso ao consumo; e 14 de agosto a de tubos de soros anti-peçonhentos.

Passados 6 meses, Vital (9) pronuncia memorável conferência na Escola de Farmácia de São Paulo sobre "Envenenamento ofídico e seu tratamento, na qual descreve com minúcia os envenenamentos crotálico e botrópico, diferenciando-os distintamente, e noticia o emprêgo pela 1.ª vez no Butantan em um homem picado por jararaca.

Seguiram-se publicações na Revista Médica de S. Paulo (10) no decorrer de 1901, atestando a operosidade e o valor dos trabalhos do Instituto.

A primeira consagração, Vital (11) a recebe no 5.º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, reunido no Rio de Janeiro, a 28 de junho de 1903, quando demonstrou que a única arma para combater o envenenamento ofídico era o sôro específico. Vital estipula as doses curativas de sôro — 20 cm<sup>3</sup> para os casos leves; 40 cm<sup>3</sup> para os de média gravidade; 60 cm<sup>3</sup> para os de extrema gravidade. O Congresso solicita ao Governo Federal que lhe conceda um prêmio pela descoberta que viria salvar milhares de vidas preciosas, só no Estado de São Paulo — 2000 a 3000 por ano.



O Governo Federal o premiou, e o de S. Paulo o comissionou para uma viagem de estudos por um ano nos países europeus.

"Em 11 de junho de 1903, recebeu do Congresso Legislativo do Estado de Minas um officio, apresentando-lhe os preitos de sua mais alta homenagem e as congratulações do seu mais vivo entusiasmo pela estupenda e maravilhosa descoberta que acaba de realizar no campo da Ciência experimental, resolvendo de maneira definitiva um dos maiores problemas do século — a cura certa do envenenamento ofídico; e comunicando-lhe que à consagração so-lene obtida por sua descoberta no seio do Congresso de Medicina e Cirurgia, assembléia de notabilidades profissionais, ora reunida na Capital Federal, junta esta Camara o voto de louvor lançado na ata de seus trabalhos por tão justo motivo".

São Paulo glorificou-se nesse Congresso, pois aí fora lida também a célebre memória de Emilio Ribas sobre a transmissão da febre amarela pelo mosquito.

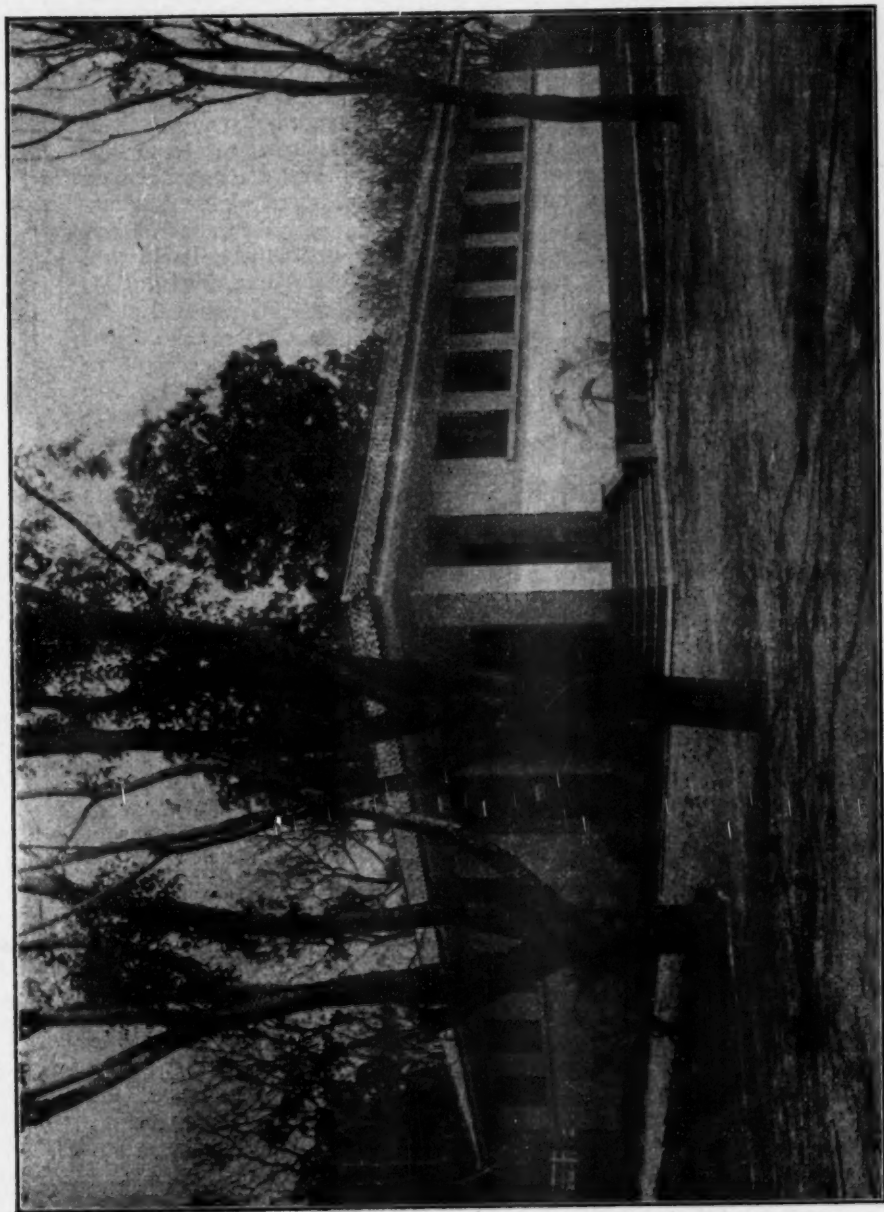
Com o advento da soroterapia anti-ofídica, não deixaram ainda de aparecer medicações de outra natureza, obrigando Vital a examiná-las experimentalmente. Aquele tempo, o dr. Ernst von Bas-sewitz (12) apregou a virtude do extrato hepático na cura do envenenamento ofídico, e o enaltece, alegando dificuldades práticas para obtenção dos soros no interior. Vital (13) sai a campo, prova a ineficácia do extrato e responde ao argumento — "Não julgamos obra impossível a vulgarização da serumterapia anti-peçonhenta. Será, quando muito, obra difícil, que exigirá tempo e perseverança. Não havemos, porisso, de esmorecer ou desanimar, uma vez que temos confiança no método, e que, por outro lado, reconhecemos o seu grande alcance humanitário".

Tenho para mim que essa objeção despertou em Vital Brazil uma forte reação, que se consubstanciou no desenvolvimento de um grande plano de disseminação dos soros por todos os recantos do Brasil. Estabeleceu contacto com sitiantes, lavradores, fazendeiros, fornecendo-lhes caixas para transporte das serpentes, com frete gratuito nas Estradas de Ferro, laços para a captura, instruções para remessa das serpentes ao Instituto, dando em troca os soros anti-peçonhentos, agulha e seringa. Era a troca da matéria prima pelo remédio, pronto, à mão, para o socorro imediato, e sem dispêndio, atendendo às condições de pobreza do nosso trabalhador rural e a necessidade de tratamento precoce.

Os resultados não se fizeram esperar, e as remessas de cobras garantiam a polivalência dos soros, determinavam a distribuição geográfica, permitiam a troca de correspondência, o registro dos boletins relatando os casos de tratamento. Verificou-se decréscimo na mortalidade por ofidismo, no Estado de S. Paulo, onde mais rapidamente os produtos se iam vulgarizando.

Dorival de Camargo Penteado, seu colaborador, organizou um gráfico demonstrativo da relação inversa de obituario por ofidismo e produção de soros anti-peçonhentos.





Pavilhão Vital Brazil do Instituto Butantan, destinado a abrigar os picados por animais peçonhentos além de vários laboratórios

Cite-se de passagem a estatística do professor Octavio Magalhães — de 685 acidentados tratados com sôro, morreu 1; de 358 tratados por métodos empíricos — sucumbiram 85.

As circunstâncias dos acidentes explicam, na variação da gravidade, o aparente resultado das medicações empíricas. O trabalho de Vital Brazil e dos seus continuadores tem sido perseverante em quebrar a ignorância das populações rurais, embaídas por curandeiros e rezadores, que se aproveitam dos casos de pequena gravidade para alimentar a crença popular nas suas mesinhas e seus passes.

Além das rezas e mil e um extratos de plantas, havia preparados farmacêuticos expostos à venda — Surucina, Viperina, O Salvador, etc.

Diz Alceu Peixoto Gomide na sua tese (14) — “A Surucina, para grande vergonha e prova do nosso descaso terapêutico perante o mundo científico ostenta o pomposo rótulo: Remédio contra veneno das cobras, privilegiado pelo Governo Federal, aprovado pela Diretoria Geral de Saúde Pública e adotado em todo o exército brasileiro, por aviso do exmo. sr. Ministro da Guerra”. Diz a reclame que também cura a febre aftosa do gado e a batedeira dos porcos. O rótulo da Viperina diz que a sua eficácia está provada em um *cem* número de casos de pessoas mordidas por cobras cascaveis, jararacas, coral, etc.” e ainda — “Aprovado pela Exma. Inspetoria da Higiene”.

Em 1905, o seu assistente, Dorival de Camargo Penteado (15) em um artigo intitulado “Instituto Sorumtherápico do Estado de São Paulo”, publica observações de tratamentos com soros anti-peçonhentos do Instituto, pelos drs. Pomponet, Ribeiro da Costa, Candido Espinheira, Barros Filho, Eduardo Meireles, Faria Rocha e Victor Godinho. São as primeiras observações, e logo se lhe seguem outras, como as relatadas por Epaminondas Piza (16) de um picado no pé por cascavel, e assim descritas “Inflamação. Entorpecimento, com dor local mínima. Mal-estar. Opressão. Atordoamento que o impede de levantar-se. Sôro 20 cm<sup>3</sup> — 3 horas após. Restabelecimento pronto. Outro caso — acidente por jararaca de rabo branco. Pé. Inchação. Grossa gota de sangue no ponto picado. Entorpecimento e dores vivas, no pé, na perna, na coxa. Injeção de 20 cm<sup>3</sup> de sôro, 50 minutos após a picada. Três horas e meia após o acidente, o paciente ainda piorava — em decúbito dorsal, com grande ansiedade, agitado, a pele coberta de suores, olhar vago, boca espumante, clamando socorro, opressão, pulso fraco, acelerado, dizendo que morria, porque a dor intensa do membro inferior já tinha alcançado o abdomen. Pé, perna e coxa inchados. 10 horas após o acidente e 9 após a aplicação do sôro — melhoras. As dores cessaram. O edema se absorveu aos poucos. Após 8 dias, retôrno ao trabalho.

Verifica-se na descrição dos acidentes àquele tempo a minúcia do quadro, da evolução, do efeito do sôro.

Na Gazeta Clínica de 1.º de junho de 1905, Alvarenga publica um caso de insucesso. Na Revista Médica do mesmo ano, Vital Brazil mostra que o sêro fôra empregado tardiamente, 24 horas do acidente, com morte 4 horas após o sêro.

Em 1907, Alvim Hocades (17) dá notícia de um caso gravíssimo de picada de um individuo por duas jaracussús, e salvo pela aplicação venosa do sêro, onze horas após o acidente. Decorrida meia hora da aplicação do sêro o caso ainda engravesceia, mas 1 hora após — tendência a melhora. Decorridas 5 horas, mais 20 cm<sup>3</sup> no músculo. Melhora, não obstante, hemorragia intensa pelos orifícios das picadas. Alta ao cabo de 10 dias.

Até hoje, desde aquele tempo, o Instituto recebe boletins informativos de aplicação de soros, contribuição material substancial para o estudo dos êxitos e das falhas.

Vital se aproveita dessa correspondência cerrada com humildes homens do campo para ensinar-lhes as medidas de proteção contra os acidentes, pelo uso de calçado, da bota, da proteção a animais ofiôfagos, como o cangambá, a seriema, a muçurana, serpente por Vital Brazil descoberta nos campos do Butantan, e que se alimenta de serpentes venenosas, a cujos venenos é imune.

Vital Brazil não se restringiu ao mundo da ciência, como pesquisador, engrandecendo apenas o seu patrimônio, despendendo todas as suas energias na investigação, ao contrário, dividia-se entre estudo e aplicação, espalhando benefícios. Merece o título de benfeitor da humanidade.

Os seus trabalhos, e os de sua equipe, fizeram época, e não é de extranhar que quando eles passaram a interessar o mundo, aparecessem na nossa terra pruridos patrióticos, a incriminar o Butantan de propaganda contra os foros da civilização do Brasil. Ao aparecer o livro de Vital Brazil, em português e francês, a Defesa contra o Ofidismo" (18 e 19) o comentarista de "O Estado de São Paulo" escreveu:

"E é quando se corporifica assim uma conquista real que anda por aí o "bom senso" a tremer de pavor que a fama dos serpentários nos prejudica "lá fora", mais do que as serpentes nos vitimam aqui.

Enquanto só havia peçonha tudo era quieto; com o sêro curativo é que surgem os pudores...

Bem avisava alguém: "desconfiai do bom senso: as maiores tolices e crimes tem-se cometido em seu nome:

Que falem nos "jardins das serpentes": — Contra isso, além dos soros, filhos do nosso próprio esforço, a natureza ainda, de quebra, nos deu a mussurana. E anda pelo mundo e por aí tanto mal irremediável, sem mussuranas nem soros".

Vital Brazil via os problemas por diversos ângulos, assim não lhe bastou a produção de soros potentes, cuidou do isolamento da fração ativa (20), purificando-os e concentrando-os; estabeleceu

métodos de doseamento (21). Para fins de padronização; fez base de polivalência nos dados de distribuição geográfica (22), afirmando "Para a América do Sul, o problema da soroterapia dos acidentes ofídicos parece resolvido com os soros preparados pelo Instituto Butantan. Uma experiência em larga escala, em que seja considerado o maior número possível de espécies de *Lachesis* (hoje, *Bothrops* e *Trimoresurus*) da América do Sul, torna-se indispensável, para que o fato seja firmado de um modo absoluto e afim de que aquilo que hoje constitui uma expectativa razoável e simpática se transforme em realidade provada".

Percebe-se no seu espírito o cuidado nas ilações.

Vital condensou no seu livro "Defesa contra o Ofidismo", todo o trabalho fundamental do Instituto.

Uma outra fase do Butantan, menos conhecida, é a de centro de estudos de problemas ligados à higiene e preparo de produtos para a defesa sanitária. Desde os seus primórdios o Instituto estuda a difteria, o tétano, a gangrena, a disenteria, o tifo, a varíola, as parasitoses, a febre maculosa, incluindo-se hoje, a lepra, com preparo de armas específicas ao seu combate.

Encontramos nos arquivos do Instituto Butantan um projeto de construção para instalações do Instituto, por certo feito muito no início, pois correspondia apenas a 2 secções, uma de soroterapia, com 4 salas, e outra de bacteriologia com 3 salas e 3 cubículos e que nunca foi construído. Só em 1910, Vital consegue a viabilidade do prédio novo, mas já de vulto, moderno, amplo, condigno com a obra, sob a direção do engenheiro sanitarista dr. Mauro Alvaro. Foi inaugurado em 1914, o que equivale a dizer-se que o trabalho que amalgamou a magnitude da instituição foi realizado nos primeiros 15 anos na maior precariedade de instalações e aparelhamento, o que torna mais admiráveis os frutos obtidos.

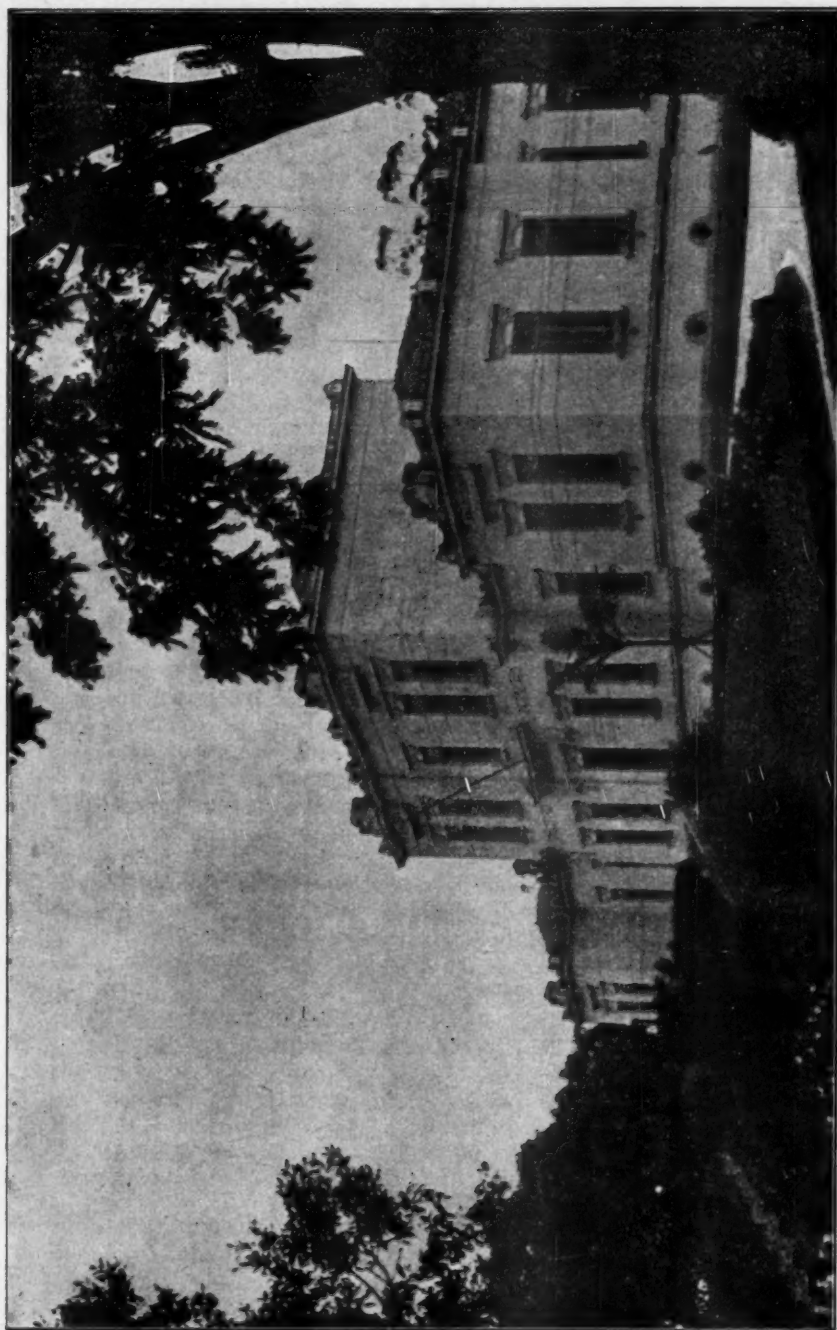
Um novo assistente, João Florencio Gomes (23), começa em 1912, e logo descreve uma nova cobra venenosa, que denominou de *Lachesis cotiara*, hoje *Bothrops cotiara*, e em seguida publica valiosa contribuição ao conhecimento dos ofídios do Brasil (24 e 25), e prossegue no campo da sistemática, da biologia, e do valor terapêutico do soro (26 e 27).

Nesses duros primeiro anos, o Butantan produziu:

- 11.854 tubos de soro antipestoso.
- 12.106 tubos de vacina antipestosa.
- 46.245 tubos de soro antipeçonhento.
- 12.872 tubos de soro antidiftérico.
- 4.914 tubos de tuberculina.

Convertido em dinheiro cobriria o custo da nova edificação, sem contar-se o que essa produção representa em vidas salvas.

A inauguração do novo edificio foi a coroação de tantos esforços dispendidos em tão humildes condições, para honra de S. Paulo e grandeza do Brasil



Edifício principal do Instituto Butantan, onde trabalhou Vital Brazil



Vital perpetua nessa construção dívidas de reconhecimento, dando à sala principal o nome de Cesário Motta, o estadista que dotou a higiene do Estado da maior parte dos seus estabelecimentos; homenageou os grandes nomes da ciência da era pastorianiana, designando os laboratórios por Pasteur, Yersin, Ehrlich, Behring, Calmette, Roux, Koch, Kraus, Adolfo Lutz, Oswaldo Cruz, Berthelot, Bartarelli, Fontana e Carlos Chagas.

Sente-se nesse gesto de Vital o culto à tradição, o desejo de inspirar à juventude que iria passar por esta casa, o respeito aos grandes homens, marcando com os seus nomes o preço dos trabalhos que desenvolveram em benefício da humanidade.

Completando às novas instalações, teve o Butantan dois lindos serpentários, que recebem em média 15 a 20.000 serpentes por ano, um para as não venenosas, material de estudo, e outro para as venenosas, material de estudo e de provisão de veneno.

No discurso de inauguração, Vital Brazil disse que os novos meios iriam acentuar mais ainda os três objetivos que sempre vieram norteando o Instituto — 1.º) preparar todos os soros e vacinas que se tornem necessários à defesa sanitária do Estado; 2.º) estudar todas as questões que direta ou indiretamente interessam à higiene pública, especialmente as que se relacionem com a soroterapia; 3.º) contribuir para a vulgarização científica, por meio de cursos, conferências, demonstrações e publicações.

A Venezuela se interessa pelo soro anticrotático o Butantan e uma Comissão nomeada pela Academia Nacional de Medicina de Caracas-evidenciou o seu valor também para a espécie *Grotalus durissus*, já existente, e que não há na parte meridional.

Isto levou Vital Brazil a emitir opinião de que cobras de espécies diferentes, dentro do mesmo gênero, fornecem o mesmo tipo de peçonha.

Nesta idéia se estribou o episódio, passado em 1915, nos Estados Unidos, quando Vital Brazil participara do Congresso Científico Pan-Americano, reunido em Washington.

Terminado este, o acaso forneceu a Vital Brazil a oportunidade feliz de socorrer, em New York, um empregado do Bronx Park, que fôra picado por uma *Crotalus atrox*, do Texas. Caso grave (que não cedera nem ao permanganato de potássio nem ao soro Calmette). Os sintomas progrediam desde o momento da picada — 36 horas antes. Vital Brazil levou consigo um soro anticrotático que neutralizava 2 miligramas e meio de veneno de *Crotalus terrificus* por centímetro cúbico. Aplicado o soro, foram evidentes as melhoras após 6 horas, e desaparecido o perigo após 12 horas.

Este fato foi amplamente divulgado e teve o condão de transformar a simples curiosidade, despertada pelos trabalhos do Butantan levados ao Congresso, em verdadeiro reconhecimento da sua obra científica e humanitária.



Posteriormente, Afranio do Amaral, em 1919, recebendo do Zoological Park of New York uma boa partida de veneno de *Crotalus atrox*, determinou a sua dose mínima mortal para o pombo (2 décimos de miligrama), mostrando ser 200 vezes mais fraca que a dose mínima mortal do veneno da *Crotalus terrificus* (1 milésimo de miligrama) e mais ainda que o Sôro Anticrotico do Instituto Butantan neutralizava 6 d.m.m. do veneno da *Crotalus atrox*, seja em pêso — 1 miligrama e 2 décimos.

Estava explicado o êxito do caso do Bronx Park, de emprego do sôro heterólogo.

"De 1916 a 1918, teve o Instituto fase de grande atividade. No empenho de colaborar no ensino, organizou uma coleção de quadros murais destinados à educação sanitária do povo. "Em cada quadro, por meio de desenhos e frases sintéticas, focalizava-se novo assunto, esclarecendo-se a origem da doença ou da afecção, a etiologia, o mecanismo da propagação, a profilaxia e tratamento". Daí nascer a realização de cursos de higiene, no Butantan, aos professores de Grupos escolares e diretores de Escolas Normais, sucedendo-se em várias turmas.

A propósito, Oscar Thompson, Diretor geral da Instrução Pública de S. Paulo, escreveu:

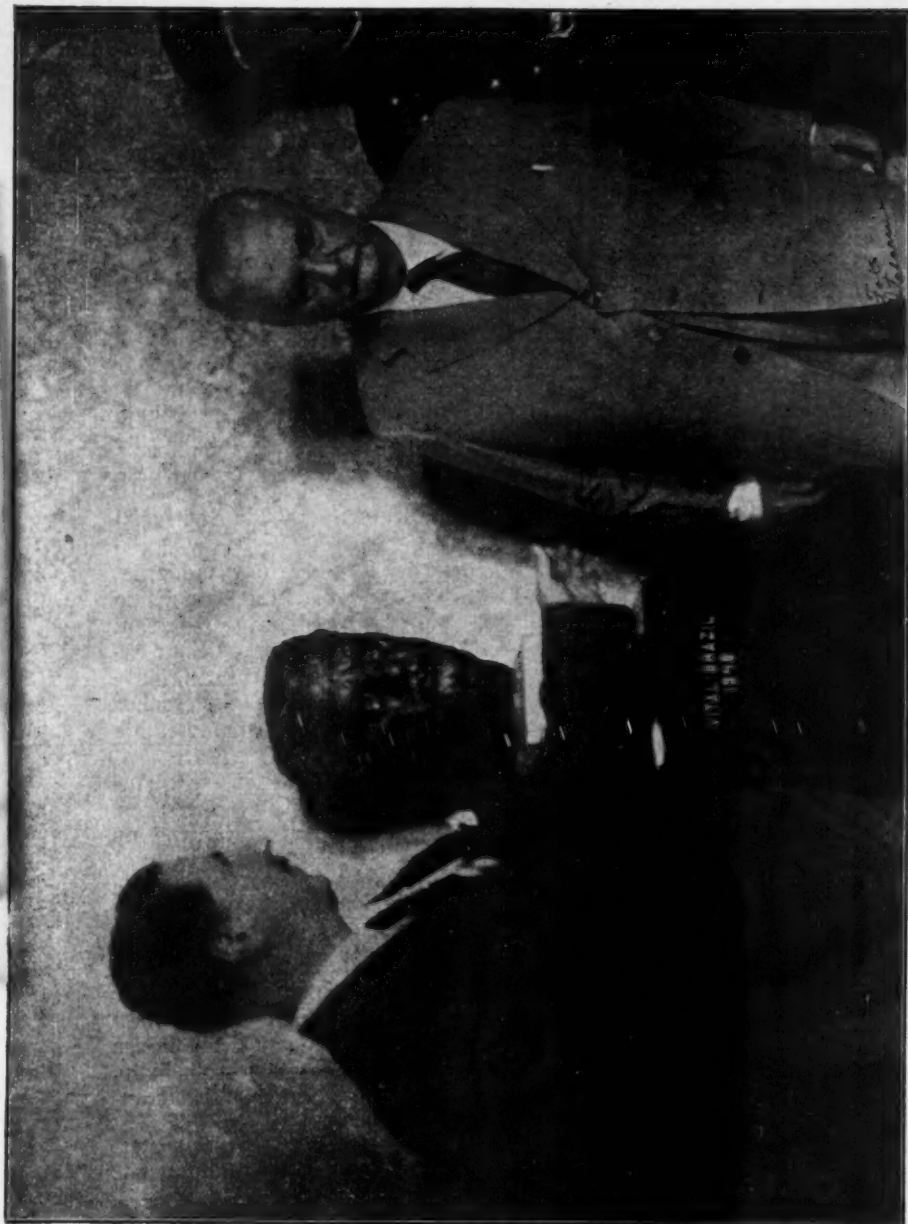
"O Instituto Butantan é o símbolo da educação moderna, pois ali domina a inteligência creadora, que não o intelectualismo medicante. Butantan é um modelo para as escolas que precisam formar homens de pensamento e sobretudo de ação e deixar resolutamente o ensino livresco, depressivo, que dá uma anafilase mental: a civilização paulista tem o direito de exigir escolas perfeitas, a Pátria é credora de sacrifícios. Aos apóstolos da religião da higiene, nossas calorosas felicitações".

O Instituto Butantan se torna um centro de atração, e quantos turistas aportam em Santos, quantos o visitam, e, entre eles, especialmente interessados os de mais alto nível cultural e os especialistas de outros institutos.

O livro de registo de visitas é um manancial precioso de apreciações e de autógrafos. Em sua visita, a 6 de abril de 1915, o grande Ruy Barbosa ali deixou escrito:

"E' com sincero entusiasmo que expresso a minha admiração para com esta casa, pelo que dela sei e pelo que acabo de ver. Felizes de nós, se a cultura geral do país e o progresso brasileiro estivessem na altura desta esplendida instituição, honra do sábio que a dirige, dos homens de ciência que nela brilham, do povo que dela se desvanecer e do Govêrno que, lhe tem compreendido o valor".

Theodoro Roosevelt, Santos Dumont, o rei Alberto da Bélgica, acompanhado da rainha Elizabeth e príncipe Leopoldo, entre outros vultos de projeção mundial, puderam testemunhar a magnitude da realização de Vital e seus colaboradores, neste desconhecido Brasil.



Vital Brazil e o governador Ademar de Barros por ocasião da inauguração do busto do grande sábio no Instituto Butantan

Em 1918, aparecem as Memórias do Instituto Butantan, elemento valioso de intercambio científico, e documentário das suas atividades, ligadas à higiene, à bacteriologia, à imunologia.

Muita contribuição fica sempre na penumbra, como o trabalho de ceroplastia de Augusto Esteves, as demonstrações de Francisco Iglesias, a respeito da capacidade ofiófaga de *Conopatus chilensis*.

Assim decorreram os 19 anos da administração de Vital Brazil, a que criou e alicerçou e exalçou o nome do Butantan, conceituando-o por todo o mundo.

Um dia Vital Brazil se retira, e com ele alguns dos assistentes. Motiva a saída a tomada de iniciativas pelo Serviço Sanitário de São Paulo no Instituto Butantan, em desarmonia de vistas com o diretor. Cria-se um vácuo. O Butantan, na sua grandeza, sofre, mas resiste. Sofre com a perda, sofre com a descontinuidade de direção, com as lutas, tão comuns na vida, quando desaparece a autoridade do velho chefe. O seu substituto já indicado, João Francisco Gomes, capaz de continuar a obra de Vital Brazil, infelizmente falece em princípios de 1919, e "a direção interina foi entregue a um dos assistentes do Instituto Bacteriológico, por ordem do Governo, sem aviso prévio, nem tempo necessário para que os trabalhos técnicos não sofressem solução de continuidade. Não houve tempo para a entrega regulamentar do copioso e importante material do estabelecimento".

Em 1924, Vital Brazil retorna. Cria o laboratório de Fisiologia, que realiza desde logo trabalhos sobre venenos e sobre assuntos correlatos com as demais atividades do Instituto. É dada grande expansão às pesquisas no campo da microbiologia e da imunologia. Reinicia-se fase de extraordinário progresso. Amplia-se o quadro de assistentes, e Vital planeja desenvolver os estudos de protozoologia e anatomia patológica, o de biologia, o sector da bioquímica e da farmacologia, e tornar o Butantan também um centro de ensino, da formação de biólogos.

Deu início a esse programa o curso de Fisiologia Experimental.

No seu primeiro período administrativo, Vital organizara com êxito o curso de higiene a professores de Grupos Escolares e diretores de Escolas Normais. Nesta segunda administração, realiza, com o concurso de todos os seus assistentes, conferências populares para vulgarização científica. Verdadeiro êxito, graças ao dominante desejo de transmitir, no anseio de ser útil, e graças ao empenho do povo em aprender.

Estudam-se os venenos de aranhas, e produzem-se soros específicos, antictônico e antilicósico. A hemocoagulação é objeto de pesquisas. O veneno do sapo dá margem a uma série grande de trabalhos. São notáveis as contribuições no terreno da imu-

nologia, destacando-se as referentes às funções fixadoras e modificadoras das toxinas pelos lipídeos, e as concernentes à difteria, tétano e disenteria.

Organiza-se o museu de culturas. Inicia-se o preparo da vacina BCG.

Por essa época, a cidade de S. Paulo é presa de uma epidemia de febre tifóide, e o Butantan desenvolve estudos sobre a vacina-profilaxia e a vacinoterapia das infecções antéricas, e produz em alta escala as armas para a defesa específica da população.

Para unidade de orientação dos laboratórios ligados à Saúde Pública, o Instituto Vacinogênico e o Instituto Bacteriológico são anexados no Instituto Butantan.

A segunda gestão de Vital Brazil foi de 1924 a 1927.

Deixou aqui a semente do bem, legando aos seus discípulos um grande passado, que é cultuado, e donde emanam forças para lutas do presente.

A 1.º de março de 1948, o Governo do Estado prestou significativa homenagem a Vital Brazil, fazendo inaugurar no Prédio principal do Instituto, o seu busto e uma placa representativa do primitivo laboratório, célula-mater do Instituto em 1899, trabalhos artísticos do escultor Morrone.

Para prova de que a sua obra ainda continua em pleno desenvolvimento, inaugurou-se o Pavilhão Vital Brazil, onde funciona um pequeno hospital, para socorro e estudo aprofundado dos picados de animais venenosos. No mesmo Pavilhão, foram inauguradas as instalações para colheita de sangue, secagem de plasma, liofilização de produtos, electroforese e secção aferidora de aparelhos de física.

Foi dado ainda a Vital Brazil inaugurar o Pavilhão destinado ao preparo de sulfonas, em grande escala, com aparelhagem para produção de 400.000 drágeas mensais, atendendo às necessidades dos leprosários paulistas.

No Butantan de hoje ainda se reflete a atuação de Vital, ainda se colhem frutos semeados por ele, ou semeados por outros em campos por ele preparados. O estudo desenvolve sobre animais peçonhentos — serpentes, escorpiões, aranhas e sapos — encontra o seu *primum movens* em trabalhos iniciados em Botucatú, por volta de 1896; as observações desses animais, em viveiros, e serpentários modernos tiveram seu núcleo no velho Butantan; as excursões científicas, pelo país, para melhor conhecimento da distribuição geográfica, em obediência ao critério comparativo das regiões naturais complexas, caracterizadas por certa unidade física, representam um refinamento do que Vital fizera; a sistemática de ofídios, desenvolvida por João Florencio, discípulo dileto de Vital, encontrou em Afrânio do Amaral um impulsor notável, que veio colocar o Butantan *primum inter pares*; a taxidermia de hoje, o Museu, são trabalhos iniciados por Vital, com a ajuda de João Florencio, de Esteves, de Vellard; as pre-

ciosíssimas coleções do Instituto, que se avolumam dia a dia, nasceram com o Butantan; a biblioteca, ainda há pouco enriquecida com mais de 400 obras especializadas, teve o seu núcleo no velho Instituto; os soros hoje purificados por digestão, altamente concentrados, estudados à luz da electroforese, representam uma sequência do primitivo trabalho de Vital, na procura das funções ativas antitóxicas; o biotério de hoje, com orientação zootécnica e o serviço fundamental da veterinária, como base para a experimentação e a produção, se alicerçam em esteios passados; o alto conceito dos primórdios do Butantan, sustentado por Vital Brazil, hoje se ampara nas Secções de análise da matéria prima e de controle rigoroso, como garantia da eficácia e inocuidade; a fisiologia, a farmacodinâmica, ora consideradas em alto preço no Butantan, foram também desenvolvidas aqui, em 1925, por Jaime Pereira; a ação dos venenos, tão bem estudada, nas diversas espécies animais, doses e vias de introdução e *in vitro*, por Vital e colaboradores, estão em fase de aprimoramento, graças a equipamento mais moderno, a técnicas mais precisas, e que nos tem permitido enveredar pelo campo das enzimas, e das análises eletroforéticas, fazendo ainda dos veneno instrumento de estudo e agentes terapêuticos? as vacinas, os soros de hoje são parte do programa pre-traçado; os estudos de quimioterapia da lepra, ora desenvolvidos no Butantan, com uma produção em condições de atender em breve às necessidades de todo o Brasil, se enquadram na orientação de Vital, fazendo o Butantan órgão de Saúde Pública.

Esse legado e o exemplo que Vital Brazil deixou, de uma vida toda devotada ao bem coletivo, em consonância com a proclamação de Pasteur — “A verdadeira conduta da vida consiste em discernir a melhor maneira de contribuir ao bem público”.

#### CITAÇÕES

- 1) RIBAS, E. — Discurso proferido no almoço oferecido a Vital Brazil por amigos, colegas e admiradores em 15-7-1919. Cit de Brazil. Vital in “Memoria Historica do Instituto Butantan, 1940”.
- 2) CALMETTE, A. — L'Immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses — Com. Soc. Biol. Paris (Sessão 10-2-1894); C. R. Soc. Biologie 6: 120, 1894.
- 3) CALMETTE, A. — Contribution a l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation — Annales Inst. Pasteur Paris 8:274, 1894.
- 4) CALMETTE, A. — Contribution à l'étude de venins, des toxins et de sérums antitoxiques — Annales Inst. Pasteur 9:15, 1895.
- 5) CALMETTE, A. — Mecanismo da imunização contra a peçonha — Revue de Hyg. et de police sanitaire (6), 1898; Rev. Med. de S. Paulo 1:121, 1898.
- 6) CALMETTE, A. — Sur le mécanisme de l'Immunisation contre les venins — Anales Inst. Pasteur Paris 12: 343-47, 1898.



- 7) BRAZIL, V. — Estudos experimentais sobre o preparado denominado "Salva-Vidas", preconizado contra as mordeduras de cobras e outros animais venenosos — Relatório apresentado ao Dr. Diretor do Instituto Bacteriológico pelo ajudante Dr. Vital Brazil — Rev. Med. S. Paulo 1: 139, 1898.
- 8) VAZ, E. — Fundamentos da História do Instituto Butantan. Seu desenvolvimento. São Paulo, 1949.
- 9) BRAZIL, V. — Do envenenamento ophidico e seu tratamento. Conferência realizada no dia 1.º de dezembro de 1901, na Escola de Farmácia de São Paulo — Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 31, 1901-17.
- 10, 11) BRAZIL, V. — Contribuição ao estudo do veneno ophidico — Rev. Med. S. Paulo 4: 255, 296, 375, 1901; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 1, 1901-17.
- 12) BASSEWITZ, E. — Sobre um novo tratamento organo-therapeutico do ophidismo — Resposta ao dr. Vital Brazil — Rev. Med. S. Paulo 7(2): 111, 1904.
- 13) BRAZIL, V. — Sobre um novo tratamento organo-therapeutico do ophidismo — Rev. Med. S. Paulo 7(2): 25, 1904.
- 14) GOMIDE, A. P. — Do acidente ofidico e sua terapeutica — Tese da Bahia, 1908: 48.
- 15) PENTEADO, D. C. — Instituto Serumtherapico do Estado de São Paulo — Rv. Med. São Paulo 8:89, 1908; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1:83, 1901-17.
- 16) PIZA, E. — Observações sobre aplicação de serums especificos em casos de mordeduras de cobras — Rev. Med. São Paulo 10:11, 1907.
- 17) HOCADÉS, A. — Tratamento de accidentes ophidicos pelo serum de Butantan — Rev. Med. São Paulo 10: 160, 1907.
- 18) BRAZIL, V. — A defesa contra o ophidismo — Pocai & Weiss, 1911.
- 19) BRAZIL, V. — La defense contre l'ophidismo — Pocai & Weiss, 2.ª edição, 1914.
- 20) BRAZIL, V. — Das globulinas e serinas dos côros antitoxicos — Mem. apres. 6.º Congr. Brasil Med. Cir. de São Paulo, 1907; Rev. Med. São Paulo 10: 368, 1907; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 135, 1901-17.
- 21) BRAZIL, V. — Dosagem do valor antitoxico dos sôros antipeçonhentos — Mm. apres. 6.º Congr. Brasil Med. Cir. São Paulo, 1907; Rev. Med. São Paulo 10: 457, 1907; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 119, 1901-17.
- 22) BRAZIL, V. — A sorotherapia do ophidismo em relação à distribuição geographica das serpentes — Rev. Med. São Paulo 10: 196, 1907; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 107, 1901-17.
- 23) GOMES, J. F. — Uma nova cobra venenosa do Brasil (tradução inglesa) — Anais Med. Cir. 1: 65, 1913; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 241, 1901-17.
- 24) GOMES, J. F. — Contribuição ao conhecimento dos ofidios do Brasil (tradução inglesa) — Anais Paul. Med. Cir. 4: 121, 1915; Colet. Trabs. Inst. Butantan 1: 261, 1901-17.
- 25) GOMES, J. F. — Contribuição ao conhecimento dos ofidios do Brasil. I. Ofidios do Museu Paraense. II. Descrição de duas especies novas — Mem. Inst. Butantan 1: 57, 1918.
- 26) GOMES, J. F. — Experiencias sobre o valor curativo de sôro antitropico na intoxicação experimental pelo veneno de *Lachesis lanceolatus* — 2.ª Confer. Sulamer. Hig. Microb. Patol. (Sessão 19-10-1918); Anais Paul. Med. Cir. 11: 149, 1920; Colet. Trabs. Inst. Butantan 2: 23, 1918-24.
- 27) GOMES, J. F. — Experiencias sobre o valor curativo do soro antitropico na intoxicação experimental pelo veneno de *Lachesis lanceolatus* Anais Paul. Med. Cir. 11: 149, 1920.





# Confiança

Nos encontros que se verificam num consultório médico, entre Mãe e Pediatra há um sentimento mais profundo e mais natural do que a simples necessidade de controlar o desenvolvimento do bebê.

Entre ambos já se concretizou, antes da consulta, aquêle elo indissolúvel e indispensável à nobre missão de medicar as crianças.

É a confiança. Da Mãe que sente no médico, ao consultá-lo, a decisiva segurança na vida de seu filho. Do Pediatra que, ao prescrever esta ou aquela medicação, este ou aquêle alimento, sabe que será fielmente cumprido o que por ele foi prescrito. No mundo inteiro, este fenomeno se repete, diariamente, milhares de vèzes, e é bem alta e significativa a percentagem das mães que beneficiaram os seus filhos com a confiança que o Pediatra depositou nos produtos



*Um produto de nítida ação  
antiespasmódica*

## REBALSIN - PAPAVERINA

Em ampolas com  
30 mg de papaverina:

Benzopiradamina .....	0,429 g
Dialilmaloniluréia .....	0,060 g
Uretana .....	0,560 g
Glicol propilênico .....	0,050 g
Alcool benzílico .....	0,080 g
Cloridrato de papaverina ...	0,030 g
Água destilada, q. s. p. ....	2,5 cm <sup>3</sup>

Em ampolas com  
50 mg de papaverina:

Benzopiradamina .....	0,429 g
Dialilmaloniluréia .....	0,060 g
Uretana .....	0,560 g
Glicol propilênico .....	0,050 g
Alcool benzílico .....	0,080 g
Cloridrato de papaverina ...	0,050 g
Água destilada, q. s. p. ....	2,5 cm <sup>3</sup>

### INDICAÇÕES:

Antiespasmódico, analgésico e sedativo, particularmente no campo da cardiologia: Algas da angina do peito, do enfarto miocárdico, da hipertensão arterial; algias devidas à vaso-constricção e, de modo geral, como espasmolítico em todos os casos rebeldes.



### POSOLOGIA:

1-4 ampolas por dia, via intramuscular profunda.



**LABORATÓRIO FARMACÊUTICO INTERNACIONAL S. A.**

RUA JAGUARIBE, 118 — SÃO PAULO

## Vital Brazil e as serpentes \*

*Dr. Castro Goyanna*

Foi há quarenta anos! Parece, pela nitidez dos fatos e circunstâncias, que a cena se desenrolou, a poucos meses, tal a impressão que em nós se produziu e que sempre se reaviva, toda a vez que procuro restaurar os episódios daquela sessão memorável.

Acabava de fundar-se, nesta Capital, com o rótulo de popular, uma universidade, cujo fim principal era divulgar, pela palavra de eminentes professores, os conhecimentos científicos, últimas aquisições, num período em que se esboçavam profundas modificações nos sectores da investigação e da terapêutica.

Coincidindo com esse movimento renovador, instalava-se, na ocasião, um Congresso Nacional de Medicina, a que confluíam, de vários Estados da União, inúmeras teses, memórias e comunicações, que versavam principalmente assuntos de patologia nostras. Anunciou-se, como tema original, uma série de conferências sobre o tratamento do ofidismo pela soroterapia, — trabalho de um jovem cientista de S. Paulo, cuja fama e prestígio já transpuseram os limites desse Estado, que criara um instituto próprio e o entregara à sua direção.

A sala repleta de médicos e estudantes de medicina acolheu com extraordinária aclamação a figura simpática de Vital Brazil, quando entrou para dar início às conferências. Depois de ligeiras considerações a respeito da biologia das cobras e de explicar o processo e preparo do soro apropriado a cada espécie, passou à parte demonstrativa da sua atividade terapêutica. Aos animais, destinados a esse objetivo, inoculou a dose mortal do veneno, e separou-os, em dois lotes: num, fez o tratamento soroterápico, e o outro, conservou como testemunha. O resultado foi assombroso. Os que receberam o soro permaneceram vivos durante toda a conferência, e as testemunhas morreram ali, logo depois, à vista curiosa e perplexa da assistência.

\* Discurso proferido em 25 de julho de 1943, durante a comemoração do 40.º aniversário de formatura da turma de 1904 da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro.

Realizada a demonstração, agarrou um exemplar vivo de enorme calcavel, e, apresentando-a aos espectadores, fêz-lhe, diante deles, a extração do veneno. Terminada a operação, largou naturalmente no chão da sala, perante a vata assembléia muda e emocionada, o magnífico ofídio, de cerca de dois metros de comprimento, que ali se deixou ficar, inerte e indiferente.

Foi o ponto culminante da conferência. A estudantada, de olhos fitos e atenção concentrada, que cercava de perto o experimentador, e acompanhava com vivo interesse os incidentes da manobra, abriu de chofre um largo espaço em recuo do ponto central, tomada assim de um misto de pavor e admiração. Vital Brazil, de pé, imóvel, alheio a êsse movimento instintivo, continuou calmamente a explanação científica, como se o incidente fizesse parte da conferência.

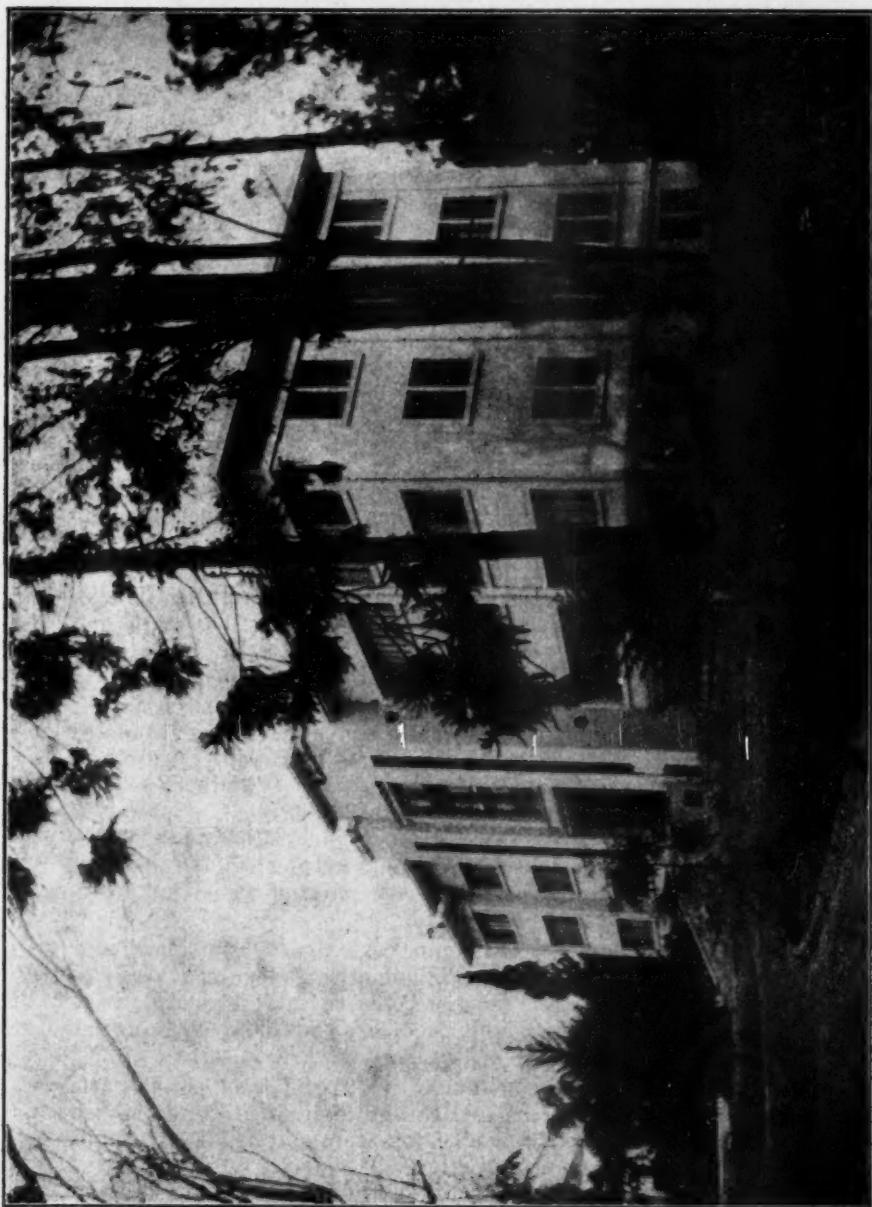
Lembro-me bem do seu porte elevado, no meio do salão, isolado e impassível, acostumado a cenas dessa natureza, dominado pela segura eficiência do processo. E nunca mais esqueci o incidente, na ânsia de acumular conhecimentos que muito me serviriam depois, no tirocínio clínico, e que essa instrutiva lição nos fixou pela vida inteira.

E, ainda agora, estou a vê-lo, na mesma posição, figurando-o à distância, por uma transmutação de leituras mitológicas, um Laocoonte à moderna, desvencilhando-se das serpentes, subjugando-as, escancarando-lhes as mandíbulas, extraindo-lhes o veneno, e com êle preparando o sôro anti-pençonhento!

Do lugar que escolhi para exercer a profissão, sempre o acompanhei, tocado de grande simpatia e extrema admiração por êste nome de valor excepcional, nas suas experiências e investigações no campo da atividade científica. Se é certo que cada clínico, na aplicação prática, se associa à descoberta dos inventores e inovadores, tôda a classe médica do Brasil se constitui o herdeiro do patrimônio glorioso de Vital Brazil que, por longos e afadigados 25 anos de trabalho intenso, acumulou e generosamente legou ao Estado de S. Paulo.

Quem exerce a clínica na zona rural do Brasil, sabe como são freqüentes ainda as mordeduras por cobras venenosas. E, aqui, no Distrito Federal, não são raros os casos de ofidiase. Mas, resta-nos a certeza plena de que o contraveneno se encontrava aqui, tão pronto e tão eficaz, como o mais seguro dos remédios. E essa noção se acha tão arraigada na mente dos médicos brasileiros que falar em mordedura de cobra acode logo à lembrança o trinômio característico: cobra, Vital Brazil, sôro.

Tenho sempre presente um caso típico dessa associação estranha e... benfazeja. Alta noite, numa madrugada de geada, sou despertado por um toque nervoso de campainha para um chamado de urgência a duas léguas de distância. Tratava-se de um homem que, ao se aquecer numa fogueira improvisada dentro



Edifício onde a 1.ª de março de 1948 foi inaugurado o busto de Vital Brazil. Neste edifício funcionam vários laboratórios do Instituto Butantan



de casa, fôra picado por uma urutú, que também viera em busca de calor, fugitiva do frio intenso que cortava lá fóra. Arrotei a intempérie, porque estava certo de que levava comigo a salvação de uma vida.

Confrades! Se se convocassem todos os que se salvaram pela intervenção miraculosa dêste sábio, a área da cidade do Rio de Janeiro seria insuficiente para contê-los. Mas esta representação tem a Classe Médica Brasileira, e, em menor escala, esta Turma, que é uma parcela da mesma, para aqui significar, através destas palavras que o latim bronzifica, a profunda e perene gratidão pelos trabalhos extraordinários de Vital Brazil, ao Serviço da Ciência e da Pátria.

Frater! Accipe hanc noctuam, symbolum amititiae  
ac fraternitatis Turmae Medicae Anno Milesimo Non-  
gentesimo Quarto a Schola Medicorum Fluminis Januarii,  
in Brasilia.

#### Confrade Vital Brazil!

Cada homem traz em si as marcas do seu destino. Basta um lampejo rápido, um simples episódio, um acontecimento fugaz, para despertar o estímulo interior, que muitas vêzes conduz às grandes realizações.

O seu pendor para êsses estudos nasceu da experiência infeliz, provocada por um farmacêutico que afirmava ter descoberto um remédio vegetal contra mordeduras de cobra.

Mas o certo é que o estigma está no próprio nome com que habitualmente se assina. Pois quem não reconhece, nas suas iniciais, as duas grandes famílias de cobras que compreendem as maiores do globo e que são encontradas comumente no Brasil? Acaso não se nota que, numa associação misteriosa, o V de Vital pertence aos Viperídeos, e o B de Brazil aos Boídeos?

Demais, a medicina sempre andou às voltas com as serpentes e o deus da Mitologia, que a apresenta, tem por atributo a cobra, que é o símbolo da prudência, que deve ser uma das virtudes primaciais dos discípulos de Hipócrates.

A Medicina, de tanto se imbuir dêsse atributo simbólico, acabou também, ao que parece, por adquirir alguns característicos da biologia das serpentes. Essas, como se sabe, são ovíparas e ovivíparas. E as Faculdades de Medicina podem ser classificadas também como ovíparas e ovivíparas.

Os que dela saem, e não exercem a profissão, permanecem ainda no ovo acadêmico; os que entram logo na atividade clínica representam a modalidade ovovivípara, com as qualidades e aptidões do organismo que os gerou.

Vital Brazil foi um produto ovivíparo, altamente diferenciado.



Pouco se demorou no exercício prático da medicina, porque o interesse pelas cobras fez com que trocasse o caso clínico pela pesquisa de laboratório; e, na primeira oportunidade, seguiu para a Capital de S. Paulo, onde as circunstâncias de uma invasão epidêmica o investiram na direção de um centro de soroterapia.

Aí desenvolveu e aperfeiçou os estudos concernentes aos ofídios, e, partindo de experiências e observações rigorosamente comprovadas, inaugurou, entre nós, o primeiro estabelecimento no gênero, destinado a essa especialidade, e único em toda a América.

A repercussão despertada por essas pesquisas e os resultados terapêuticos, amplamente registados em diversas regiões do país, espertaram o Governo que, alcançando-lhe o valor, se apressou em dotar S. Paulo de estabelecimento modelar, cuja fase se alonga para além do Continente.

Ir a S. Paulo e não visitar o Instituto Butantã é como ir a Roma e não ver o Papa.

Foram êsses dias de triunfo forjados pelo seu esforço e perseverança que o sagraram definitivamente pela vida toda. O seu nome aureolado nunca desmereceu, e as virtudes que o integram como homem, e como sábio são dessa rija têmpera que nem a inveja ou a perfídia conseguem sequer marear a superfície imarcessível.

Pena é que não tivesse também descoberto um sôro contra essas pragas.

O demorado colapso por que passou, com a sua retirada, anos depois, a casa que fundou, — “triste solução de continuidade na eficiência e brilho dos seus trabalhos” —, na frase do próprio Governo de S. Paulo, serviu tão somente para ressaltar e acrisolar, se possível, os seus predicados e virtudes inegaláveis. E, como remédio único para evitar que, sem a sua orientação, o Instituto prolongasse “o ruidoso fracasso”, foi ainda o mesmo Governo quem lhe restituiu a direção, atestando que “a figura de Vital Brazil surgiu, então, com todo o seu passado como solução a um tempo salvadora e reparadora”.

A Classe Médica Brasileira subscreve êsses conceitos que confirmam o sábio e o administrador, à que a palavra de Rui Barbosa lhes deu a sanção definitiva. Mas esta Turma quer agora realçar outro valor mais alto, tantas vezes pôsto à prova na grave injustiça em que fôra envolvido.

Vital Brazil, caros Confrades, é uma das elevadas expressões morais nos domínios da Medicina Brasileira!

**No reumatismo - Banhos de Radon**



# SOROS

## PINHEIROS

*Anti Tetânicos • Anti Difitéricos • Anti Ofídicos*



## Considerações gerais sôbre a biologia dos animais peçonhentos \*

*Dr. Vital Brazil*

O estudo da biologia dos animais peçonhentos apresenta um duplo interêsse para o homem: o de fornecer-lhe os elementos de defesa contra o ataque dêstes animais e o do proveito que pode tirar dos mesmos, em benefício próprio.

Assim há a assinalar que o animal peçonhento pode ser encarado, ora, sob o aspecto de nocividade, ora, sob o de utilidade.

Foi o estudo da biologia que forneceu armas eficazes para evitar os acidentes ou para combater os efeitos do envenenamento. Foi êsse mesmo estudo que nos levou mais longe, ensinando-nos tirar proveito da ação das peçonhas, quer como antígeno, para obtenção de sôros específico, quer como terapêutica adequada em muitos casos; sôbre êste último ponto de vista, o caminho a seguir está apenas esboçado, fazendo-nos prever grande desenvolvimento em benefício da humanidade.

Na impossibilidade de dar ao assunto a exposição minuciosa que êle comporta, em virtude da limitação imposta pela natureza dêste Congresso, trataremos resumidamente de alguns grupos de animais peçonhentos, procurando focalizar e comentar os principais fatos da sua biologia, que, sob o aspecto de nocividade, quer sob o de sua utilidade.

### OFIDIOS

A serpente é o tipo clássico do animal peçonhento. Entretanto, nem tôdas as serpentes são nocivas, nem todas podem causar prejuízo ao homem, podendo-se mesmo afirmar que a grande maioria é completamente inofensiva, devendo-se ainda assinalar que há serpentes úteis por colaborarem na destruição das espécies venenosas. Sem ter em conta as ofiófagas peço-

\* Trabalho apresentado ao VIII Congresso Científico Americano reunido em Washington em 1940 e publicado no vol. III de Biological Sciences.

nhentas, como as do gênero *Elaps* e a grande *Naja bungarus* podemos indicar, como utilíssima, as ofiófagas inofensivas, que se encontram mais ou menos por toda a parte.

No Brasil temos registrado as seguintes espécies ofiófagas: *Erythrolampus aesculapii*, *Philodryas schoti*, *Coluber corais* e *Oxyrrhopus cloelia*. Esta última merece especial atenção, por ser estritamente ofiófaga e por ser encontrada em vários países da América do Sul. É uma serpente de cor preta, lúzida, podendo atingir até dois metros de comprimento. Alimentando-se de outras serpentes, ataca tanto as venenosas, como as não venenosas. Quando estabelece luta contra as primeiras, dominando-as pela força, é freqüentemente mordida, mostrando-se resistente ao veneno das Viperídeas e muito sensível, ao contrário, as picadas das corais de gênero *Elaps*, que igualmente ofiófagas matam por meio do veneno especializado. É inofensiva para o homem, podendo ser manuseada impunemente. Tem hábitos noturnos, saindo a caçar, ao mesmo tempo que as venenosas, o que nos leva a crer que concorra para destruição das espécies perigosas. Quando tem fome, é a primeira a atacar, o que faz desferindo o bote, enrolando-se ao corpo da vítima, de maneira a amarrá-la. Procura, depois a cabeça do inimigo, para matá-lo por distensão, torção e pressão sobre essa parte do corpo. Uma vez morta a cabeça, começa a deglutição, que é rápida. Pode devorar duas ou mais serpentes em seguida. Quando não tem fome, recusa a luta, mesmo que seja mordida, pela serpente, que se lhe oferece por vítima. A digestão é lenta, como todas as outras funções, mas faz-se de modo completo, só escapando, a ela, a substância córnea das escamas, encontradas no resíduo fecal.

Entre o grande grupo de espécies venenosas, há um certo número de serpentes não agressivas e outro de espécies extremamente agressivas, incapazes, entretanto, de determinarem acidente grave no homem, por faltar-lhes aparelho inoculador de peçonha adequado.

Serpentes venenosas, no sentido restrito, são as que dispondo de um aparelho inoculador mais ou menos perfeito, podem determinar acidentes graves ou mortais no homem ou nos grandes animais. São as proteróglifas e as solenóglifas. Estas serpentes matam as vítimas, de que se alimentam, antes de empreenderem a deglutição e no instinto natural de defesa usam o aparelho inoculador contra homem ou qualquer animal que as ameacem.

As opistoglifas, com o dente inoculador colocado na parte posterior da maxila, não oferecem sério perigo, para o homem, pela dificuldade de funcionamento do aparelho. Matam as vítimas no momento da deglutição.

As aglifas matam igualmente as vítimas durante a deglutição, apesar de não disporem de aparelho algum de inoculação.

E' interessante registrar-se que a ação da peçonha varie de uma espécie a outra e que se especialize ao gênero de vítimas utilizado na alimentação. Assim o veneno das hidrofíneas tem efeito muito mais enérgico sobre os peixes, do que sobre os mamíferos, o das espécies ofiófagas é incomparavelmente mais violento para outras serpentes, do que para outro grupo de animais, o das espécies arborícolas é mais ativo para os pássaros, do que o das espécies terrestres.

Não há duas peçonhas perfeitamente iguais. Cada espécie peçonhenta tem o veneno que lhe é próprio. Póde-se, entretanto, grupar as peçonhas de acôrdo com as reações sorológicas, ação fisiológica e outros caracteres biológicos. Verifica-se, então, que este agrupamento corresponde aproximadamente ao das espécies. Assim as peçonhas de espécies do mesmo gênero não são idênticas, porque podem se diferenciar por caracteres biológicos, mas guardam, entre si, relações de acentuado parentesco, enquanto que as de espécie muito afastadas, pertencentes a famílias diferentes, apresentam caracteres completamente distintos.

Um dos melhores meios de diferenciar as peçonhas entre si, é a formação de anticorpos específicos. Estes, tanto mais se avizinham ou se afastam quanto mais próximas e afastadas estão as peçonhas, que funcionam como antígenos.

O sôro anticrotálico, obtido pela imunização com o veneno de *Crotalus terrificus*, espécie de *Crotalus* peculiar aos países da América do Sul, muito ativo em relação a essa peçonha, tem ação, embora menor, em relação aos venenos de várias espécies de *Crotalus* da América do Norte. Esse fato verificado experimentalmente, teve aplicação útil no tratamento de acidentes, nos Estados Unidos, pelo sôro anticrotálico preparado no Instituto de Butantã. O primeiro caso ocorreu com um funcionário do Bronx Park de Nova York, em janeiro de 1916, o qual ao fazer a limpeza da caixa, em que estava exposto um grande exemplar de *Crotalus adamanteus* ("diamond crotalus") foi picado em uma das mãos. Socorrido imediatamente com os recursos de emergência sem que obtivesse o mínimo resultado, foi removido para o Hospital Alemão. Algumas horas após o acidente, apresentava o paciente sintomas graves de envenenamento, como abaixamento de temperatura, taquicardia, edema hemorrágico, em todo o membro ofendido. Foi então, conhecida a presença em Nova York, do diretor do Instituto, foi solicitada sua assistência. Apesar do espaço de seis horas recorrido depois do acidente, e do estado grave do paciente, foi com pleno êxito, empregado o sôro anticrotálico de Butantã, obtido exclusivamente pela imunização con-



tra a peçonha da *Crotalus Sul-Americana* — a *Crotalus terrificus*.

Na mesma ordem de idéias, o sôro antibotrópico, preparado com o veneno do mesmo tipo, proveniente de espécies brasileiras subordinadas ao mesmo gênero, pode ser utilizado na prática, não só contra os acidentes determinados, por estas mesmas espécies mas ainda, por espécies da mesma família. Assim, o Prof. Kraus, diretor do Instituto Soroterápico de Viena, demonstrou que o sôro antibotrópico preparado em Butantã, podia ser utilizado, com proveito, nos acidentes determinados pela víbora européia, a *Vipera berus*.

Trata-se, nestes casos, de ação para específica que deve ser utilizada na falta dos sôros específicos, naturalmente mais enérgicos e de maior confiança. A diferentes peçonhas, além do seu papel antigênico, no preparo de sôros específicos, tem sido empregadas, com resultado relativo no tratamento de certos estados mórbidos.

Partindo da observação empírica de casos, que se beneficiaram, em consequência de acidente natural, a peçonha foi utilizada no tratamento da lepra, da epilepsia e do câncer. Ultimamente os venenos neurotrópicos têm sido aconselhados no tratamento sintomático de algias de diferentes origens.

Estudo mais profundo da ação farmaco-dinâmica das peçonhas, permitirá, talvez, em futuro próximo, tirar maior proveito das peçonhas em terapêutica.

### BATRAQUIOS

O sapo possui veneno violentíssimo, mas é completamente inofensivo para o homem, porque não dispõe de aparelho inoculador, só empregando aquele na defesa contra os animais que venham a mordê-lo. É no gênero *Bufo* que se encontram as espécies peçonhentas. As glândulas de veneno se encontram dissimuladas, em toda superfície cutânea. Pertencem a duas espécies: glândulas mucosas e glândulas granulosas. As primeiras pequenas, redondas fornecem a secreção mucosa dos batráquios, líquido incolor, viscoso, neutro, espumando com facilidade, de odor penetrante, variável segundo as espécie, parcialmente solúvel no sôro fisiológico coagulando pelo álcool, menos tóxico do que o veneno fornecido pelas glândulas granulosas. Estas se encontram em toda a região dorsal do animal, em abundância e reunidas em certos pontos, apresentando o aspecto de conglomerados salientes. O principal destes é constituído pelas paratóides, situadas atrás da membrana do tímpano. As paratóides são muito volumosas no *Bufo marinus*, menos desenvolvidas no

*Bufo paracnemis* e reduzidíssimas no *Bufo crucifer*. Nas patas posteriores encontram-se igualmente aglomerações importantes na região tibial. Tôdas essas glândulas, de aspecto verrugoso, comunicam ao sapo uma aparência asquerosa. Dotadas de pequenos orifícios ou poros, dão saída ao veneno, sob a influência da pressão ou da excitação do animal. Pela compressão exercida sobre as paratídes, o veneno pode ser projetado a certa distância. Dada a disposição das fibras musculares lisas em torno dos acínos das glândulas, a expulsão do veneno não se subordina à vontade do animal, de sorte que, nas condições normais, o sapo não pode lançar o veneno a distância.

O processo empregado, no Butantã, para colheita do veneno é o seguinte: um auxiliar mantém o animal de modo que uma das paratídes, esteja voltada para cima; o operador segura com a mão esquerda, uma placa de Petri, a pequena distância da paratíde, enquanto que, com uma pinça de Pean, comprime fortemente esta. Vencida a resistência das fibras musculares, o veneno projeta-se abundante sobre a placa, apresentando-se sob o aspecto de um líquido espesso, leitoso ou cremoso, de cor branca ou amarela, inodoro ou de cheiro alíáceo, no *Bufo crucifer*. A consistência é variável em extremo, podendo ir da leitosa a



O dr. Vital Brazil ao ser cumprimentado pelo presidente Getúlio Vargas, quando foi da inscrição do seu nome no "Livro do Mérito"

de cêra. Reação francamente ácida, em soluto de água destilada. Recentemente extraído, dissolve-se lentamente mas completamente em água destilada. Pouco solúvel nas soluções salinas fracas, incompletamente solúvel no álcool absoluto, no éter, no clorofórmio, na acetona, no óleo de oliva e na glicerina. O veneno sêco se dissolve com muita dificuldade. As soluções em água destilada tem aspecto gomoso, opalescente, tornando-se depois de algum tempo de cor rósea, que muda pelo envelhecimento para cor pardacenta. Os solutos aquosos não coagulam pelo calor nem pelos outros precipitantes da albumina.

De ação acentuadamente neurotóxica, o veneno de sapo determina uma fase de curta agitação, seguida de depressão, de paralisia. Quando introduzido na circulação determina violentas convulsões e a morte só sobrevém por parada da respiração. Taquicardia inicial, aceleração considerável dos movimentos respiratórios. Observa-se sempre forte hipersecreção salivar, lacrimal e nasal. Nota-se igualmente náuseas e vômitos nos animais suscetíveis dêste reflexo, diarreia, miósis muito acusada, hipertermia de 1 a 2 graus seguida de hipotermia tardia, sucumbindo o animal em quase estado de algidez. As injeções hipodérmicas ou intramusculares determinam sempre forte edema hemorrágico, acompanhado de vasta necrose local. A dose mínima mortal, por via venosa, difere pouco da mínima mortal por via intramuscular, notando-se, apenas, ser a morte, neste caso muito mais lenta. Com doses elevadas, a morte pode ser fulminante, sem que haja tempo de observar os sintomas habituais; como dose inferior à mínima mortal, os animais se restabelecem depois de apresentar sintomas graves, entre os quais o de paralisia quase completa.

Uma das características do veneno de sapo é a sua ação rápida, quando aplicado sobre as mucosas, fato que permite distingui-lo de outros de origem animal, como o ofídico, o araneico e o escorpiônico. A ação por aplicação sobre a mucosa é tão intensa e rápida, como é de aplicação por via parenteral. Num como noutro caso os sintomas nervosos são os dominantes. O fato mais impressionante é a rapidez de penetração do veneno e a insignificância das doses capazes de fulminar os animais. O coelho que recebe, por via oral, de 80 a 90 miligramas de veneno fresco, dissolvidos em 3 c. c. de água destilada, morre em alguns segundos, muitas vezes, mesmo antes de haver recebido as últimas porções do tóxico. Tal rapidez de ação só é explicável pela afinidade do veneno pelo sistema nervoso. Depositado sobre a mucosa, o veneno se fixa em grande parte sobre os filetes nervosos, através dos quais alcança os centros nervosos, determinando fenômenos graves e fulminantes. A seguinte experiência constitui prova desta explicação; sobre a mucosa ocular de um coelho, deposita-se certa quantidade de veneno fresco, *in natura*; rapidamente o animal

se apresenta parético, hemiplégico, do lado correspondente ao globo ocular, em que se depositou o veneno; a paralisia se estende, em seguida, a todo o corpo do coelho e o animal sucumbe em convulsões dentro de 30 a 40 minutos. A localização inicial dos fenômenos de paralisia de um lado, antes de generalizar-se, prova que a absorção do veneno não se faz por via vascular e sim pelos filetes nervosos.

Todas as mucosas são permeáveis ao veneno. A pele dos mamíferos ao contrário, constitui proteção eficaz contra absorção do veneno. A pele de alguns batráquios absorve facilmente o veneno, observando-se morte tão rápida por esta aplicação, como a que se verifica pela aplicação sobre as mucosas.

O veneno de sapo não determina imunidade, tendo ao contrário ação acumulativa sobre o organismo. Não há imunidade natural contra esse veneno, pois este animal é sensível ao seu próprio veneno. As outras espécie de batráquios são extremamente sensíveis ao veneno granuloso do Bufo, quer por via cutânea, quer por via hipodérmica ou oral. Os ofídios são extremamente sensíveis ao veneno granuloso, com especialidade as *Crotalinae*. Outras serpentes pertencentes a outras famílias apresentam sensibilidade em grau muito variável. As serpentes do gênero *Xenedon* resistem quer à aplicação na mucosa, quer à ingestão de grandes quantidades deste veneno, o que explica o fato de poderem se alimentar de sapos. São sensíveis, entretanto, à ação do veneno por injeção hipodérmica ou intramuscular.

Os infusórios desenvolvem-se mal, morrendo em poucos dias nas infusões a que se adicionem algumas gotas de veneno. Logo após a radiação do veneno, nota-se, ao microscópio, viva agitação dos infusórios; 20 minutos mais tarde mostram-se pouco ativos; 24 horas depois certas formas desaparecem, outras permanecem ativas.

Ação do veneno granuloso sobre as bactérias e ação destas sobre o veneno: os solutos aquosos de veneno conservam-se bem, esterilização prévia, pelo calor e sem adição de substância alguma conservadora, o que levava a supor possuir o veneno propriedades impiedentes ou bactericidas. Semeando-se, entretanto, o coli em uma série de tubos contendo o soluto do veneno a 1% e em doses decrescentes, em mistura com caldo comum, verifica-se que só no tubo que tem veneno puro não se desenvolve o coli; em todos os demais há desenvolvimento do germe e isto tanto mais abundante quanto maior a proporção de caldo. O veneno não tem, pois, ação impiedente ou microbida: é apenas impróprio do desenvolvimento de germes. A cultura de bactéria em meios onde se encontre o veneno granuloso, de modo algum destrói as propriedades deste, as quais se conservam inalteradas, como o prova a sua aplicação sobre os animais sensíveis.

O veneno granuloso é extremamente resistente à ação do calor, podendo suportar, sem alteração, a esterilização na autoclave a 160 graus. Tem ação acentuada sobre os músculos lisos como provaram as experiências do Prof. Jayme Pereira. Tem sido empregado em terapêutica, como tônico cardíaco. Deve ser manejado com a maior cautela, em virtude de sua propriedade acumulativa e de sua ação tóxica violenta.

O veneno de escorpião é neurotrópico. A picada deste araquinídio provoca dor intensa no ponto da picada, dor esta que se estende progressivamente às regiões circunvizinhas, podendo durar muitas horas. Em certas regiões onde ele é abundante, os acidentes são freqüentes, registrando-se casos de morte, principalmente em crianças.

Por experiências em animais, um sintoma que impressiona é o da hipersecreção de todas as glândulas.

Obtém-se a imunização de grandes animais para obtenção de sôros antitóxicos. Têm sido empregados para tal fim o carneiro, o boi, e o cavalo. O soro antiescorpionico dá bons resultados na prática.

O veneno pode ser colhido por dois métodos. Quando se quer veneno puro para experiências, ou para dosagem de soro, obriga-se o araquinídeo a picar sobre um vidro de relógio tarado. Por evaporação rápida no vácuo tem-se o veneno puro, cujo peso pode ser determinado com precisão. Para obtenção do veneno em grandes quantidades, como matéria prima, para imunização, procede-se do seguinte modo: secciona-se o último anel cauda, que contém as duas glândulas de veneno; estes pequenos segmentos são triturados em pequeno gral com pequena quantidade de areia estéril; junta-se glicerina neutra até a obtenção de uma pasta viscosa; adiciona-se então soro fisiológico, na proporção de 50% da glicerina, filtra-se em papel e relaciona-se com o número de glândulas, obtendo-se um soluto de veneno, em que se conhece que um certo volume, corresponde a um certo número de glândulas.

O veneno de escorpião não foi ainda, ao que parece, empregado em terapêutica. Por sua ação sobre o organismo parece que poderá ser ensaiado nas algias e nos casos de deficiências funcionais do sistema glandular.

## ARANHAS

São araquinídeos que interessam sob vários aspectos. As que se põem em contacto com o homem, causam-lhe por vezes acidentes dolorosos necrosantes ou mortais. As que se alimentam de animais nocivos ou venenosos, beneficiam indiretamente



ao homem. Algumas finalmente merecem atenção dos estudiosos pelo aspecto fisiológico, e pela ação do veneno.

Dividem-se em dois grandes grupos: aranhas verdadeiras ou *Aranomorphae* e as caranguejeiras ou *Theraphosidae*. As aranhas verdadeiras possuem um aparelho de veneno constituído por um par de quilíferas colocadas no sentido horizontal ou transverso ao eixo do corpo e duas glândulas contidas ou localizadas no céfalo-tórax. As caranguejeiras têm as quelíferas no sentido vertical, tendo as glândulas de veneno na goteira da própria quelífera.

Pode-se obter o veneno em estado de pureza para experiência e para dosagem dos sôros específicos. Das aranhas verdadeiras, pelo arrancamento das glândulas de veneno; das caranguejeiras pela diseção das glândulas.

Quando se tenha de preparar sôros para tratamento de acidentes deve-se ter em conta as espécies que se põem em contacto com o homem, as quais podem variar de uma a outra região.

Em São Paulo, onde as picadas de aranha são muito mais freqüentes do que no Rio de Janeiro, ha duas espécies causadoras de tais acidentes, são a *Lycosa raptoria* e a *Ctenus nigriventer*. Em certa época do ano estas aranhas penetram nas casas, ocultando-se nos móveis e não raro no interior das vestes e dos sapatos, favorecendo, dêste modo a ocorrência da picada, quando o homem vai vestir-se ou calçar-se.

O veneno da *Lycosa raptoria* é dermatrópico. As picadas desta espécie determinam dor intensa e passageira; pouco a pouco se processa a reação local, caracterizada por forte tumefação de toda a região próxima ao ponto da picada; a dor volta lancinante; no dia seguinte nota-se edema considerável, com sufusão sanguínea, em cujo centro se distingue o lugar da picada, pela presença de pequena escara; não há hipertemia; observa-se, por vèzes, urticária generalizada sem reações ganglionares; nos dias seguintes o edema se estende ainda mais, podendo ocupar todo o membro, acompanhado, as vezes, de flictenas; pouco a pouco a escara aumenta, um círculo de eliminação se forma e uma placa de tecido necrosado se elimina; a cura é lenta, a cicatriz indelével, freqüentemente retrátil e dolorosa. Experimentalmente, por injeção dérmica, determina os mesmos sintomas que os observados no homem, predominando as lesões locais acompanhadas sempre de esfacêlo; na orelha do coelho chega a causar a perfuração da mesma pela necrose dos tecidos. Por injeção hipodérmica ou intramuscular não determina reação geral. Por injeção intravenos, pode causar a morte quando empregado em doses elevadas.

As aranhas do gênero *Ctenus*, possuem veneno extremamente neurotrópico, sem reação alguma local. E' muito violento, podendo determinar algumas vezes acidentes mortais no homem.

Por picada direta mata o cacondongo, o cobaio ou o pombo. Determina dor intensa resultante de contrações localizadas, a princípio na região correspondente ao ponto da picada; estas contrações violentas se repetem e se estendem progressivamente, até ganhar o tronco, acompanhando, por assim dizer, a penetração do veneno; sobrevém então tetania generalizada, seguida de paralisia e morte nos casos graves. Observa-se hipotermia, acompanhada de isquemia dos tegumentos, aumento das secreções salivar e lacrimal, diarreia e hamatúria. As injeções hipodérmicas, intradérmicas ou intramusculares causam dor intensa, erepidação muscular, imediata paralisia do membro injetado em extensão forçada, violenta agitação. Por via venosa, observa-se, apenas, dispnéia e sialorréia. A picada direta, quando feita em boas condições, deixando-se a aranha em repouso, é sempre muito severa, matando mais rapidamente os animais, em experiência, do que as injeções hipodérmicas ou intramuscular. Por injeção endovenosa, a morte é muito rápida podendo ser quase instantânea.

Pela imunização do carneiro, contra o veneno da *Lycosa raptoria*, foi obtido o soro antilicósico bastante útil na prática. Verificou-se que as injeções intradérmicas, nos animais fornecedores de soro, dão melhores resultados do que as injeções hipodérmicas ou intramusculares, fato esse que se harmoniza com a natureza dermatrópica do veneno. Para dosagem do soro antilicósico foi preciso criar um método, tendo por base a unidade necrosante, que é a menor dose de veneno capaz de determinar a perfuração da orelha do coelho por injeção intradérmica. O soro específico-deverá impedir essa ação, na dose de 1 c. c. diluído tantas vezes quantas forem as unidades antitóxicas do mesmo. O soro obtido dosava por esse método cerca de 200 unidades.

Por outro lado foi obtido, também no carneiro o soro anti-Ctenus. Neste caso verificou-se ser conveniente o emprêgo hipodérmico na imunização dos animais. A dosagem do soro anti-Stenus foi feita, pelo método direto, empregado na dosagem dos soros antipeçonhentos. Conseguiu-se assim um soro dosando cerca de 300 m. m. para o camundongo.

Este soro foi empregado sempre com excelente resultados em acidentes determinados pela *Ctenus nigriventes*.

Como, na prática, quase sempre a espécie causadora do acidente fica indeterminada, foi necessário criar um tipo de soro bivalente — o soro anti-Ctenus-Licósico — empregado várias vezes com êxito completo.

O veneno destas espécies de aranha, além do seu papel anti-gênico, merece atenção por sua ação sobre o organismo. O licósico pelo dermatotropismo poderá ser ensaiado, com as devidas cautelas e perfeito conhecimento da sorologia, em várias afecções da pele. O de Ctenus, essencialmente neurotrópico, encontra indicação nas algias de várias origens.

# DISCURAL



PODEROSO ANTIAMEBIANO, ANTISPASMÓDICO  
e ANTIDISENTÉRICO

ANTIAMEBIANO

DIODOHIDROXIQUINOLEÍNA

ANTISPASMÓDICO

PROFENAMIN

ANTIDISENTÉRICO

PECTINA

3 VALIOSAS PROPRIEDADES  
FARMACOLÓGICAS EM  
UM SÓ COMPRIMIDO.

No British Medical Journal de 16 de Junho de 1945, p. 831, MORTON escreve: "Diiodohidroxiquinoleína é dentre os derivados da oxiquinoleína, o melhor medicamento no tratamento da amebíase e constitui uma valiosa contribuição à terapêutica das formas insidiosas e das formas resistentes".

DISCURAL



LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.

Rua Tamandaré, 376 — Fone, 6-4572

SÃO PAULO

# A CRISE ASMÁTICA

SUAS ARMAS TERAPÊUTICAS

**FILINASMA** 

**NOVADREN** 

A terapêutica da crise asmática está condicionada ao conhecimento de seu substrato anatômico e de sua fisiopatologia.

## 1.º) SUBSTRATO ANATÔMICO

Resumidamente verifica-se um edema das paredes bronquiais; "a urticária da mucosa bronquial" (Clearl).

## 2.º) FISIOPATOLOGIA

Bronco-espasmo com manifestações hipercolinérgicas que se traduz pela dispneia paroxística bem conhecida.

Diante do quadro dramático em que se encontra o asmático em crise, deve-se lançar mão de uma terapêutica rapidamente eficiente. Dispõe-se atualmente de uma substância a isopropil-nor-adrenalina, conhecida sob o nome de NOVADREN, que realizará uma bronco-dilatação intensa e quase instantânea, verificando-se o alívio do doente ao cabo de poucos segundos. O NOVADREN será administrado em inalações ou em comprimidos de absorção perlingual.

A eupneia obtida com NOVADREN será infelizmente, em certos casos, pouco duradoura. Convém logo após, estabelecer um estado refratário ao desencadeamento de novo acesso. Dispõe-se para este fim o FILINASMA, que, por seus elementos bronco-dilatadores, antialérgicos, vagolíticos, simpaticotônicos e sedativos, conseguirá não só abortar a crise asmática, mas também, evitar seu reaparecimento por longo tempo. Numerosos são os doentes que conseguem manter-se em eupneia após o uso prolongado de FILINASMA.



**LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.**

Rua Tamandaré, 376 — Fone, 6-4572

SÃO PAULO

As aranhas caranguejeiras ou *Theraphosidae* raramente determinam acidentes no homem, porque raramente penetram no domicílio e quando o fazem dificilmente escapam à vigilância, em consequência de suas dimensões. Entre estas, ha espécies particularmente interessantes. A *Trechona venosa* de 55 mm e muito comum nos arrabaldes do Rio e de São Paulo, vivendo em buracos cavados no chão. Por picada direta mata o camundongo em 37 minutos. Possui veneno ativo e neurotóxico, provocando violentas convulsões tônicas, intenso estado de tetania, seguido de paralisia e morte, acompanhado de perturbações de tôdas as secreções, principalmente dos intestinos, de derramamento abundante em tôdas as serosas. O pombo é o animal mais sensível a êsse veneno. O conteúdo das glândulas de exemplar adulto desta aranha é suficiente para matar 200 pombos, 100 ratos, e coelhos ou sômente 2 cobaios. Duas espécies do gênero de *Grammostola acteon* e *Grammostola longimana*. Caranguejeiras de grandes dimensões são encontradas nos Estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Possuem veneno especializado para os animais de temperatura variável, alimentando-se, ordinariamente, de pequenas serpentes. A primeira observação foi com uma *Paludicola signifira*, que nos fôra oferecida. Logo que pressentiu o pequeno batráquio sôbre êle se precipitou, cravando-lhe os ferros e dominando-o completamente, começou a tritirá-lo e sugá-lo.

Verificou-se que ela pode atacar pequenas serpentes venenosas, tais como jararacas e cascavéis, matando-as pela ação do veneno.

Quando se coloca, em uma pequena caixa, onde se encontra a *Grammostola*, uma pequena serpente, procurando aproximá-la de sua inimiga, achando-se esta disposta a comer, logo que presente sua vítima, tenta apanhá-la pela cabeça; se o consegue mantém-na, com firmeza, a despeito da agitação furiosa, com que se defende, até que a vítima perdendo gradualmente a força fica completamente inerte, paralisada ao cabo de 1 a 2 minutos. Começa a triturar a cabeça, depois o corpo da vítima, reduzindo-o a uma massa informe. A refeição dura de 24 a 48 horas, segundo o apetite e o tamanho da presa. Algumas vêzes a *Grammostola* não consegue ferir imediatamente a cabeça da serpente; quando seus ferros apanham um ponto bastante próximo dela, levantam-se alternadamente, enterrando-os a cada golpe um pouco mais adiante, de modo a tornar mais próxima a cabeça da serpente. Quando, porém, fere, no primeiro ataque, o meio do corpo, a serpente procura mordê-la, conseguindo-o muitas vêzes, em ordem a determinar na articulação das patas, o escoamento de sangue; fica, então agarrada a sua vítima, durante alguns minutos, sem fazer movimentos, até que o efeito paralisante do veneno começa a se fazer sentir, deixando o ofidio completamente inerte; nesse



momento, deixa o araquínideo a parte do corpo que mantinha, para tomar a cabeça que começa a triturar.

As caranguejeiras dêste gênero desempenham papel importante na destruição dos filhotes de serpentes venenosas. Alimentam-se regularmente de 15 em 15 dias, durante o verão e com menos freqüência no inverno.

Outro fato interessante concernente à biologia destas aranhas, é a fecundação. Como ocorre com outras espécies, a *Grammostola acteon* é muito belicosa, não sendo possível deixar-se, no mesmo compartimento, dois indivíduos, sem assistir-se a uma luta sem trêguas, que termina ordinariamente pela morte dos dois combatentes. Na época da fecundação, porém, colocando-se um macho em presença da fêmea, observa-se o seguinte: aproximar-se lentamente da fêmea, com 4 patas anteriores levantadas e agitadas por ligeiro tremor; detêm-se de espaço e espaço, para tomar de novo a marcha, sem parar o movimento das patas, até tocar as da fêmea; agita-se, então, mais intensamente, parece hesitar; tranquilizado, porém, pela imobilidade da companheira, toca com as patas anteriores, o tórax desta, que surpreendida, a princípio, distende os ganchos ameaçadores; sob a influência dêste contato, levanta pouco a pouco as 4 patas anteriores, para cruzá-las em cima com as do macho; ao mesmo tempo levanta o sefalotórax, até pôr a descoberto o orifício genital, na parte antero-ventral do abdômen, sem contudo, modificar sua atitude ameaçadora; o macho insinua-se, então, sob o tórax da companheira, que ele toca repetidas vezes com o palpo no externo e abdômen e depois com a extremidade afilada dos dois bulbos genitais penetra no orifício genital da fêmea; por vezes esta última faz um movimento brusco, o macho detêm-se um instante, abrindo as queliceras para se defender, agitando sempre as patas cruzadas com as da fêmea, até que esta volta à imobilidade; a fêmea enfim, torna-se intensível ao contacto; seus ganchos abertos acima do macho baixam rapidamente, para cravar-se no corpo dêste último. Muitas vezes, entretanto, o macho avisado pela crescente inquietação da fêmea, procurando agradá-la, se contém na defensiva, com as queliceras distendidas a meio; quando a fêmea faz um movimento brusco, ou procura ferí-lo, o macho, graças à esporo-tibial das patas anteriores, que ele apoia sobre as patas e algumas vezes sobre as queliceras da companheira, consegue repeli-la, ou contê-la. Entre os dois se estabelece, então, verdadeira luta, que termina ordinariamente pela morte de um dos combatentes. Nem sempre se verifica luta desta natureza; em numerosas espécies de aranhas verdadeiras ou caranguejeiras, em que o dimorfismo sexual é muito acentuado, o macho, muito menor do que a fêmea, não oferece resistência, sendo facilmente devorado pela companheira. Quando nos dois sexos, o tamanho e as forças são equivalentes,

como no caso da *Grammostola acteon*, vence o mais forte ou o mais ágil. Em algumas espécies o macho possui patas mais longas de que as da fêmea, providas de espinhas ou apófises, particularmente desenvolvidas nas tíbias; estas apófises tibiais servem para conter a fêmea durante a fecundação, permitindo, além disso, repeli-la ao terminar a função, evitando, assim, a luta fatal. É o que acontece com a *Grammostola longimana*.

A postura da *Grammostola acteon* da-se cêrca de 8 a 9 semanas depois da fecundação e não tem lugar senão à noite ou pela madrugada, como acontece com muitas espécies. Os ovos, assaz desenvolvidos, em número de 200, são encerrados em um casulo discóide de sêda branca, muito resistente, guardado pela fêmea que o mantém entre as patas.

Do gênero *Lasiadora* foram observadas duas espécies: a *Lasiadora curtior* e *Lasiadora mariannae*. Vivem estas aranhas nas velhas árvores da floresta, no meio das culturas, especialmente de milho, ocultando-se sob as fôlhas sêcas das plantas, nos burancos dos barrancos. São freqüentes nos ranchos de sapê, no porão ou fôrro das casas velhas, nos lugares escuros das habitações, debaixo dos leitos, etc. Durante o dia permanecem imóveis em seu esconderijo, isoladas do solo e da humidade por uma teia com a qual forra a sua habitação; à noite saem à caça. Muito ágeis, correm, rapidamente, podendo, com o auxílio das esópulas, muito desenvolvidas, de seus tarsos, trepar ao longo das mais lisas paredes, mesmo as de vidro. São muito irritáveis, principalmente os machos. Picam quando são irritados, os animais que lhe são apresentados. Alimentam-se, em cativeiro, de pequenas rãs, de serpentes e principalmente de pequenos camaleões e lagartixas, dando preferência a estas duas últimas espécies. Não aceitam como alimento, nem o camundongo, nem insetos. Não foi observada fecundação em cativeiro. O veneno da *Lasiadora curtior* tem ação especializada sobre os animais de temperatura variável; é pouco ativo para os mamíferos e para os pássaros.

A *Acanthoscuria sternalis* é uma *Theraphosidae* muito menor do que as espécies precedentes. Trata-se de gênero muito espalhado na América do Sul, e vizinho do *Lasiadora*. Espécie essencialmente noturna, permanece oculta durante o dia, principalmente nos burancos dos barrancos, forrados por ligeira tela sedosa no fundo. É pouco agressiva. Dificilmente pica os animais em cativeiro, alimentando-se de pequenos animais, principalmente de pequenos batráquios, aranhas vivas ou mortas, baratas, besouros, gafanhotos, etc.

O veneno desta espécie, pouco ativo, tem acentuada ação sobre o sistema nervoso, exercendo-se principalmente sobre os centros nervosos superiores.

O LABORATÓRIO PAULISTA DE BIOLOGIA S/A,  
para facilitar a terapêutica com os antibióticos, tão generalizados hoje em dia, apresenta um novo solvente de sua distribuição denominado

# RETENTOL

que, como veículo, apresenta as seguintes vantagens:

1.<sup>a</sup>) Uma ampola de 2c3 dissolve até 500.000 unidades Oxford de penicilina sódica G cristalizada ou meio grama de estreptomicina.

2.<sup>a</sup>) Para praticar a injeção pode ser usada uma agulha de qualquer calibre porque o antibiótico fica **dissolvido** no Retentol e não em suspensão.

3.<sup>a</sup>) Esse veículo torna a injeção intramuscular indolor e a retenção do antibiótico é constatada até 24 horas após sua aplicação (cf. Arquivos de Biologia n.º 298 — 1950).

4.<sup>a</sup>) Retentol, como veículo de ação retardada de baixo preço, proporciona a possibilidade do emprêgo da penicilina sódica G cristalizada, tornando menos dispendiosa a terapêutica com esse antibiótico.

*Atenderemos com solicitude requisições de amostras e literaturas.*



**LABORATORIO PAULISTA DE BIOLOGIA S/A.**

**Rua São Luiz, 161 — SÃO PAULO**

## Do Emprego da Peçonha em Terapêutica \*

*Dr. Vital Brazil*

E' do empirismo que, com freqüência, se origina o emprego em medicina de agentes terapêuticos de reconhecido valor. Assim tem sido, assim é e assim será, porque o dom de observação não é privilégio de uma classe ou de uma profissão. Essa acuidade de bem observar se encontra, não raro, em pessoas leigas e algumas vêzes dotadas de poucos conhecimentos. A boa observação, entretanto, é muitas vêzes prejudicada por falseamento ou deficiência de interpretação, oriunda da ignorância do observador. E' então que intervêm a ciência corrigindo, interpretando, analisando, comparando, para tirar dos fatos observados tôdas as deduções teóricas e práticas que os mesmos comportam.

De tempos imemoriais, o veneno da serpente e de outros animais é empregado no tratamento dos doentes pelo empirismo popular. Foi naturalmente dêsse empirismo que nasceu o emprego do veneno da abelha no reumatismo e em certas algias, do veneno da serpente na homeopatia e últimamente na alopatia.

E', pois, de todo oportuno passar em revista, o que a ciência registra com relação ao emprego da peçonha no tratamento de diferentes estados mórbidos.

E' o que vamos tentar nas linhas a seguir, sem contudo pretender conseguir êxito completo.

### DO EMPREGO DO VENENO DE CASCAVEL NO TRATAMENTO DA LEPROA

Há muitos anos passados, em época não precisa, já havia, em nosso país, a crendice popular do efeito do envenenamento ofídico, sobre a lepra. Provavelmente nascida da observação de algum caso dessa doença modificado ou curado em consequência de acidente natural.

E' disto prova, a interessante observação de Sigaud, em seu excelente livro "Maladies du Brésil", publicada em Paris, em 1834, referente a leproso que, suggestionado pela idéia de que o veneno da serpente teria ação sobre o seu mal, submeteu-se à terrível prova de deixar-se picar por uma cascavel, sabendo, que, com isto arriscava a própria vida. Essa prova foi levada a efeito no

\* Publicado em "Biologia Médica". I, 7, maio-junho de 1934.

Rio de Janeiro, em casa do Dr. Santos, proprietário da serpente, em presença de grande número de pessoas, entre as quais se encontravam médicos de grande nomeada. Infelizmente o resultado dessa experiência foi trágico, terminando pela morte rápida do paciente, sem ao menos autorizar qualquer conclusão. Parece que igual crendice se regista nos Estados Unidos, pois, empregou-se aí o veneno de cascavel no tratamento da lepra, baseado no fato de ter-se curado um leproso picado por uma cascavel.

Em Butantã, ensaiamos em 1903 o tratamento de dois leprosos, com veneno de cascavel, injetando cautelosamente doses mínimas do veneno. Conseguimos a imunização contra a peçonha, sem contudo, conseguirmos qualquer modificação do estado mórbido. Não concluímos, nem era possível concluir, com tão pouco cabedal, mesmo porque, por motivos fáceis de imaginar, muito nos afastamos das condições em que fôra observado o fato natural.

#### DO EMPREGO DO VENENO DE CASCABEL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Foi nos Estados Unidos, que se observou, pela primeira vez, o efeito do veneno de cascavel no tratamento da epilepsia. Deu origem a esse tratamento o fato de um epilético ver desaparecer os seus ataques depois de ter sido picado por uma cascavel. Esse tratamento em voga, durante algum tempo, naquele país, teve seguidores na Europa, principalmente na Alemanha, tendo constituído objeto de investigação por parte de vários pesquisadores, entre os quais citaremos, em França, os Professores Calmette e Mézie (1), no Brasil, o Professor Loureiro, de Recife (2), o Dr. Geraldo de Paula Souza (3), os Drs. Franco da Rocha e Vital Brazil (4).

Os resultados a que chegaram êstes diferentes experimentadores foram discordantes, em extremo, por motivo de fácil previsão. Trabalhando em meios diversos, com agentes de diferentes origens, seguindo, métodos dissemelhantes, as conclusões teriam fatalmente de divergirem entre si. Enquanto que Calmette, Mézie e Loureiro se mostram confiantes no método de tratamento, Paula Souza, Franco da Rocha e Vital Brazil não conseguiram evidenciar o mínimo efeito na evolução da epilepsia.

Além disso, há a considerar a questão de doses, que parece de grande importância para o efeito que se pretende obter. Enquanto que pequeníssimas doses muitas vezes repetidas nenhuma influência exercem sobre a marcha do mal, as doses fortes, capazes de produzirem o estado de choque, modificam o estado do doente.

Os trabalhos de Bouché e Hustin (5) considerando o veneno de cobra (*N. tripudians*) como medicamento de choque, demonstram o que acabamos de enunciar. Êstes autores verificaram os



bons efeitos do veneno no tratamento da epilepsia, na enxaquêca, nas nevralgias do trigêmio, nas hemorragias menstruais, nos flegmões, nos edemas crônicos, traumáticos e infecciosos.

#### DO VENENO DE COBRA (*N. TRIPUDIANS*) NO TRATAMENTO DAS ALGIAS DE QUALQUER ORIGEM, ESPECIALMENTE NAS CANCEROSAS

Ultimamente a ação da peçonha, no tratamento das algias, tem sido focalizada com a publicação de vários trabalhos, entre os quais, por ordem de publicação, ocupa o primeiro lugar a comunicação de Laignel, Lavestine e Koressios (6) à Sociedade Médica dos Hospitais de Paris. Chamam os autores a atenção para o fenômeno de reativação, assinalando que as injeções de peçonha determinam momentaneamente aumento da dor, para produzirem em seguida o desejado efeito analgésico. Empregavam doses relativamente elevadas (1/10 de miligr.) que algumas vezes se revelaram tóxicas, ocasionando epistaxes e ligeiras perturbações bulbares. Entre os casos tratados, em número de 20, registam detalhadamente, seis, chegando às seguintes conclusões:

1.º — O veneno de cobra (*N. tripudians*) possui ação analgésica evidente, permitindo suprimir a morfina nos casos inope-



O dr. Vital Brazil quando recebeu do presidente Getúlio Vargas o diploma do Livro do Mérito, na companhia do dr. Cardoso Fontes e do General Rondon

ráveis de câncer. Sua ação é mais durável do que a da morfina. Basta uma injeção de 8 em 8, ou de 10 em 10 dias, para manter o doente livre dos fenômenos dolorosos.

2.º — Empregado na dose indicada (1/10 de miligr.) provoca reativação passageira, seguida de sedação, o que testemunha, segundo os autores, a excelência do método de tratamento.

Em nota apresentada à Academia de Ciências de Paris, em envelope fechado, em novembro de 1932 e aberto a pedido dos autores, em março de 1933, Monaelesser (7) de Nova York, e Taguet, de Paris, expõem os resultados colhidos do tratamento dos tumores e das algias, pelo veneno de cobra (*N. tripudians*).

Os autores notaram principalmente o papel analgésico do veneno e puderam constatar sencundariamente melhoras no estado geral dos doentes assim tratados, com estabilização e algumas vezes mesmo regressão das lesões.

Escolheram principalmente casos de tumores malignos. Na maior parte das observações, assinalaram a redução e mesmo desaparecimento do elemento doloroso. Depois o estado geral melhora a ponto do doente ganhar de peso e voltar às suas ocupações habituais.

Em alguns casos foi possível observar-se a parada da evolução e em certos outros a regressão do tumor. Assinalam, todavia, a resistência a este tratamento de certos tumores interessando o fígado, o pâncreas, o estômago e os rins.

Mas, mesmo em tais casos, obtém-se diminuição dos fenômenos dolorosos.

Os autores contam não limitar o emprêgo deste recurso terapêutico ao tratamento dos tumores, mas estendê-lo ao tratamento de algias de outras origens.

O tratamento consiste em utilizar uma solução de veneno de cobra. A injeção se faz sob a pele. E indolor, não é seguida de choque, não determina reação térmica nem eritema local, não provoca hematoma.

Na sessão da Academia de Medicina de Paris de 14 de março de 1933 o Snr. Professor Gosset (8) apresentou em nome de Monaelesser e Taguet uma nota sobre o tratamento das algias e dos tumores pelo veneno de "Cobra". O Sr. Professor Gosset dá testemunho de que desde 1930 Taguet experimenta em sua enfermaria o emprêgo do veneno no tratamento de tumores e de algias, passando em seguida à leitura do trabalho.

"Em 1929 Monaelesser (Nova York) recebeu de Cuba uma interessante observação de um leproso picado por uma tarântula. Consignava a observação que depois do acidente, as perturbações nevriticas e as manifestações dolorosas sofreram modificações no sentido de grande melhora. Foi esse fato que levou Monaelesser a conceber a idéia do emprêgo do veneno de serpente nas algias. Empregou a princípio o veneno Crotálico, passando, depois ao veneno de Naja, a conselho de Calmette, em conse-

qüência da maior ação neurotóxica dêste último. Vindo a Paris em 1929 Monaelesser, em colaboração com Taguet, de acordo com a orientação técnica de Calmette no preparo do soluto de veneno, empreendeu nova série de experiências no tratamento das algias.

O primeiro caso foi o de um doente atacado de nevralgia facial esquerda, mas o exame mais detido dêste caso, revelou tratar-se de uma nevralgia sintomática de um tumor da amígdala. Era com efeito um linfo-sarcoma. Aplicações de radioterapia não deram alívio ao doente. Começado o tratamento por injeções de veneno de cobra, em Paris, foi continuado em Nova York, para de novo ser retomado, um ano depois em Paris.

Os resultados foram surpreendentes: as dores desapareceram, o tumor regrediu e o doente, que não podia deitar-se, sem ser acometido de espasmos glóticos, podia, agora, deglutir sem dor e dormir no leito. Esse doente foi acompanhado durante dois anos. Em 1931, morria êle, em Nova York, não de linfo-sarcoma, mas de uma operação da próstata, com litíase vesical. Foi esta observação que levou os autores a pensarem na utilização do veneno no tratamento dos tumores em geral. Em outubro de 1930, começaram as experiências no serviço do Dr. Gosset na Salpêtrière. Solutos de veneno a 1/80000, em doses progressivas; partindo de uma unidade camundongo, isto é, a dose mínima tóxica para um camundongo de 20 gramas.

Foram tratados até março de 1933, cerca de 115 casos acompanhados pelos autores, sem contar os que foram confiados a outros médicos:

Câncer da face . . . . .	1	Cânceres do fígado . . . . .	5
Cânceres da língua . . . . .	5	Cânceres do útero e anexos . . . . .	20
Câncer do maxilar inferior . . . . .	1	Cânceres da próstata . . . . .	10
Cânceres do esôfago . . . . .	3	Cânceres da vulva . . . . .	2
Cânceres do estômago . . . . .	15	Cânceres do seio . . . . .	25
Cânceres do pâncreas . . . . .	2	Cânceres do pulmão . . . . .	4
Cânceres do rectum . . . . .	15	Câncer do mediastino . . . . .	1
Tumores cranéanos . . . . .	2	Câncer do rim . . . . .	1
Tumores da clavícula . . . . .	1	Cânceres da coluna vertebral . . . . .	2

Não foi feita seleção alguma. Foram tomados casos graves, operados recentemente, operados antigos, com ou sem recidivas, casos inoperáveis, doentes tratados sem resultado, tanto pelos raios X, como pelo radium, cânceres visíveis ou internos, abdominais ou torácicos. A maior parte dêstes doentes sucumbiram, porque tinham caquexias muito adiantadas, mas foram quase sempre aliviados. Em outros registou-se regressão e mesmo, em alguns casos, cicatrização completa. Existem ainda em tratamento, doentes, cuja primeira injeção remonta à outubro de 1930.

#### Fatos clínicos:

1.º — *Dor*. — E', em geral, entre a quarta ou quinta injeção (sendo feita esta de 3 em 3 ou de 5 em 5 dias) que começa a

abrandar. Perde, principalmente suas crises de acuidade: Está agora, em tratamento, uma doente portadora de gânglios cancerosos encravados no plexo braquial; esta doente continua a sofrer, mas, não tem grandes crises. Nos cancerosos da próstata, nota-se acalmias nos paroxismos que estrangulam toda a bacia e se propagam aos ciáticos. Foi tratado um câncer da coluna vertebral complicado de radiculite crural; neste caso, as dores desapareceram completamente; este resultado, porém, não foi obtido senão depois de muitos meses de tratamento. Foi observada também sedação nos doentes atacados de cânceres da vulva, lesões terrivelmente dolorosas. Em tratamento uma dor craniana que parece já atenuada consideravelmente na 3.ª injeção. Em compensação as lesões adiantadas da bexiga, do reto, do corpo do útero e de certos tumores do piloro, do fígado e do pâncreas não são influenciados pelo tratamento.

2.º — *Tumor.* — Em geral, o tumor evolui com certa lentidão. Quase sempre, com uma sedação das perturbações. Algumas vezes é a estabilização durável e em poucos registrou-se regressão indo até a cicatrização. As duas observações a seguir constituem a prova disto:

a) Homem de 60 anos, câncer da língua, ulceração profunda da largura da moeda de 2 francos sobre o bordo lateral direito da língua, parte média; poucas reações ganglionares, mas dores locais e otalgias permanentes. A biópsia demonstrou a natureza neoplásica da lesão. Este doente tendo recusado operar-se foi por nós tratado em outubro de 1930. Em julho de 1932, a lesão estava cicatrizada. Cessado, o tratamento, dois meses depois uma metástase se manifestou no soalho da boca. De novo tratado observou-se a regressão desta nova lesão.

b) O outro caso, concerne a um câncer do seio direito em uma doente que, primitivamente, tinha sido operada, três meses antes, de um tumor na axila e um ano depois de um tumor gástrico; seu estado era precário. No seio direito, havia grande número de nódulos pela maior parte ulcerados e cobertos de crostas purulentas e sanguinolentas. No seio esquerdo, constata-se também nodosidades profundas, com retração do mamilo. Todavia, não havia gânglios axilares, mas alguns nódulos róseos e natureza epitelial na axila correspondente. Com grande satisfação foi observada a fusão dos nódulos não ulcerosos e a cicatrização das feridas.

c) O terceiro caso é de uma doente atacada de uma metástase vertebral. Dores terríveis irradiando-se pelos nervos à saída do buraco de conjugação de cada vértebra. Depois de seis meses de tratamento, observou-se o desaparecimento das dores e das perturbações motoras, aumento de peso de 12 quilos. Cicatrização das lesões ósseas.

Citam ainda os autores os seguintes casos:

1.º — Um câncer do cárdia em uma mulher de 78 anos que pode agora deglutir sem dor.

2.º — Um tumor útero-ovariano, cuja redução ficou provada por exame radiográfico.

3.º — Cicatrizes quelóides post-operatórias semeadas de neoplasias neoplásicas, que apagaram e perderam a sensibilidade.

4.º — Em muitos doentes o tratamento não teve muita influência, mas, ainda assim a caquexia foi retardada.

*Modo do emprêgo.* — A princípio foi usado soluto de Veneneo glicerinado, na dose de 2 a 3 gôtas. Depois foi empregado soluto dosado por unidades tóxicas para o camundongo, injetando-se 2 ½ — 5 — 10 — 15 — 20 e mais unidades camundongo. Injeção no tecido celular subcutâneo.

*Conclusões.* — O tratamento pelo veneno de cobra, deve prestar serviços em tôdas as algias e particularmente nas ocasionadas por tumores malignos e benignos.

*Discussão.* — Discutindo o trabalho de Monaelesser e Taguet, diz Calmette que elles mostram que o veneno de Cobra exerce ação manifesta sobre certas algias, consecutivas à evolução de tumores. Lembra o fato ocorrido com elle em 1901, a cerca de 36 anos, que tendo sido mordido por uma cobra (Naja), quando colhia veneno, em seu laboratório, sentira dor vivíssima seguida de anestesia muito especial, progressiva, propagando-se ao longo dos nervos interessados. Esta anestesia foi detida ao nível do plexo braquial, por uma injeção de sôro específico e durou cerca de uma hora. O caso do leprose cubano, referido por Monaelesser e o de um canceroso assinalado em um jornal americano, pelo Dr. Dye, de Nova Orleans, o qual tendo sido mordido por uma serpente, vira diminuir e desaparecer o tumor, constituíram o ponto de partida da aplicação do veneno no tratamento das algias de qualquer origem cancerosa. Aconselhou de preferência o emprêgo de veneno de Cobra (Naja), por ser mais neurotóxico do que o veneno crotálico. Aborda, em seguida, a explicação da ação do veneno sobre as algias, dizendo que esta só pode ser apresentada por hipótese, uma havendo, merecedora de atenção, por basear-se sobre o conhecimento da afinidade, muito particular, do veneno por certas fosfatides, que entram na constituição da célula nervosa, particularmente pela lecitina. Pôde-se supôr que o veneno da Cobra em contacto com a célula nervosa, na dose não mortal, entra em combinação com as fosfatides dessa célula, produzindo um complexo que suprime a sensibilidade à dor, sem prejudicar a condutibilidade.



O Dr. Rodolfo Rossi (9) apresentou à Associação Médica Argentina três casos tratados pelo veneno de cobra. A solução de veneno foi preparada pelo Professor Sordelli.

1.º caso. — A. M., 45 anos, argentino, casado, médico, câncer metastático da coluna vertebral, acompanhado de dores intoleráveis. A morfina já não produzindo resultado, foi instituído o tratamento pelo veneno, injetando-se 1/10 de miligrama. Nos 1 ou 6 primeiros dias houve exacerbação das dores, que foram cedendo até completo desaparecimento. Ao fim de algum tempo, voltaram as dores, que cederam do mesmo modo, depois de novas injeções. A despeito disto, o doente sucumbiu.

2.º caso. — E. M., 68 anos, nevralgia do trigêmio, recebeu uma injeção de veneno, sentindo-se bem por 11 dias. Depois desse prazo, não pode ser observado.

3.º caso. — Doente portador de câncer na bexiga. Recebeu injeções de veneno; uma de 1/10 e outra de 2/10. Não obteve resultado algum.

#### FATOS EXPERIMENTAIS

Calmette (10) Saenz e Costil apresentam à Academia de Ciências de Paris uma memória em que referem interessantes experiências levadas a efeito sobre a ação do veneno sobre o câncer do camundongo. Lembram os autores os importantes trabalhos de Delezenne, Ledebt e Fourneau que mostraram o veneno de cobra como uma diátase, cujos efeitos se exercem principalmente sobre os fosfátides tais como a lecitina da gema do ovo ou as do soro e sobre as nucleínas celulares. Agindo sobre a lecitina, por exemplo, o veneno provoca a formação de um anídrido do éter palmito-fósforo-glicérico da colina, denominado lisocitina. Esta substância hemolisa glóbulos de qualquer procedência. É uma citolisina que destrói os leucócitos, as células epiteliais, as células de diversos tecidos ou órgãos; altera em vitro as células do fígado, do cérebro, do rim e em dose suficiente dissolve-os.

O veneno de cobra, em contacto com as células cancerosas, libera, a custa de certos materiais, humores ou núcleos celulares, produtos imediatamente nocivos para estas células.

A experiência sobre cânceres espontâneos e sobre enxertos cancerosos nos animais, devia trazer esclarecimentos sobre o assunto. Foi o que deu motivo às experiências seguintes:

Soluto de veneno de Cobra (Naja) proveniente do Instituto Pasteur de Saigon, colhido segundo a técnica de Calmette. Prepara-se primeiro uma solução de 0,1 gr. de veneno seco em 10 c. c. de soro fisiológico. Filtração em papel, aquecimento em banho-maria a 72° durante 30 minutos; filtrada de novo em papel estéril e colhida em vaso estéril é mantida na temperatura de

7° abaixo de zero. Para preparar a solução injetável, toma-se 1 c.c. desta solução e dilui-se em 99 c.c. de soro fisiológico estéril. Tem-se desta sorte, uma solução em que 1 c.c. contém 0,1 mgr. de veneno, que se deve guardar em ampolas, a baixa temperatura até emprego final.

Esta solução de 0,1 mgr. de veneno contém aproximadamente dez doses mortais para o camundongo do pêso de 20 gr. ou dez unidades camundongo. Uma unidade é representada por 0,01 mgr. de veneno, mas, sendo variável a toxicidade das diferentes amostras de veneno, convém fazer-se a dosagem prévia.

Para tratar-se as algias rebeldes dos doentes cancerosos ta-tea-se a sua sensibilidade a intervalos, injetando-lhes no começo uma unidade camundongo, que se repete de 3 em 3 dias, aumentando-se as doses em seguida até o limite da tolerância do indivíduo. Para tratar-se o camundongo é preciso começar por  $\frac{1}{2}$  unidade, isto é, dose não mortal ou 0,005 mgr.

O ponto de partida foi um adeno-carcinoma espontâneo, localizado na mama, do tamanho de uma lentilha. Este tumor enxertado em vários camundongos, permitiu-nos obter, depois de sete passagens sucessivas, pelo camundongo, uma raça de câncer experimental muito virulenta, cujos enxertos eram fecundos na proporção de cem por cento. Estes enxertos produziam tumores do tamanho de uma grande noz, esfacelando-se constantemente, matando o animal por infecção secundária em 30 ou 40 dias.

Em experiências bem conduzidas verificaram os autores os seguintes fatos:

1.° — Que as injeções de veneno feitas em pontos distantes dos tumores não tinham efeito sobre a evolução dos mesmos.

2.° — Que as injeções de veneno não têm efeito preventivo sobre a evolução dos mesmos.

3.° — Que as injeções feitas no interior dos tumores, têm efeito, determinando o amolecimento, esvaziamento, e em alguns casos a regressão completa ou parcial.

4.° — Estes últimos fenômenos foram registados tanto nos tumores provocados, como nos espontâneos.

Pelo que, chegam à conclusão de que o veneno de cobra exerce ação curativa indubitável sobre o adeno-carcinoma espontâneo ou de enxerto do camundongo.

Digno de registo é o trabalho de J. Vellard (11). O. Penna e M. Vianna sobre a ação citolítica dos venenos de *L. atrox* e de *Naja* sobre o sarcoma do rato. As experiências destes autores mostram que os venenos ofídicos podem agir tanto sobre enxertos cancerosos conjuntivais densos, como sobre os tumores epiteliais.

A notícia dos primeiros trabalhos franceses sobre a utilização do veneno de *cobra* no tratamento das algias de qualquer origem, principalmente nas cancerosas, teve apreciável repercussão em nosso meio médico. Como era natural, foi o Instituto Vital Brazil ponto de convergência, para onde afluíram consultas, solicitações, por parte dos clínicos, ansiosos por ensaiar o novo método. Fomos assim levados a nos ocupar do assunto.

Examinando o problema do ponto de vista prático e do meio em que devíamos operar, tivemos, de início, que examinar várias questões. Devíamos preparar um soluto de veneno, para ser pôsto à disposição dos clínicos que desejassem empregar o método, de tal modo, que oferecêssemos, com as probabilidades de êxito, de acôrdo com as observações anteriores, o máximo de garantia de não ser nocivo.

Assim orientados, tivemos de escolher entre o grande número de peçonhas de serpentes da nossa região, a que mais satisfizesse as condições estipuladas. A escolha recaiu no veneno de nossa cascavel (*Crotalus terrificus*) que possui notável ação neurotóxica, além de outras propriedades, que o tornam particularmente indicado para esta espécie de tratamento. Em primeiro lugar é o mais estável dos venenos, principalmente quando apreciado do ponto de vista da ação sobre os animais, sintomas, dose mínima mortal, etc. Em segundo lugar é um veneno que se presta admiravelmente ao fracionamento de dose, podendo-se observar seus efeitos até com quantidades infinitamente pequenas.

O primeiro veneno empregado por Monaelesser foi o de um *Crotalus* da América do Norte, provavelmente o *C. adamanteus*, que a conselho do Professor Calmette foi substituído pelo de *Naja tripudians*, por ser êste mais neurotóxico do que o primeiro. Convém aqui notar que o veneno da nossa cascavel difere muito do das espécies mais abundantes nos Estados Unidos, principalmente por sua ação sobre o sistema nervoso. Sobre o veneno de *Naja* leva a vantagem de não ser hemolítico.

Escolhido o veneno tínhamos de fixar o título do soluto, em ordem a facilitar a seriação das doses, sem perigo para os doentes. A dose m.m. para cobaio de 250 gramas é de três centésimos de miligrama. Variando as doses entres êstes dois limites não há absolutamente perigo de prejudicar o doente. Preparávamos a princípio uma solução a 1 por 1 milhão em que 1 c.c. continha 0,001 mgr. Depois passamos a preparar o soluto a 5/1000000, de modo que 1 c.c. dêste soluto contém 0,005 mgr. Entregue ao consumo em ampolas de 2c.c. facilita ao clínico o fracionamento de doses, podendo começar com  $\frac{1}{4}$  do conteúdo da empôla e chegar ao conteúdo de 6. O soluto é feito em sôro fisiológico e esterilizado, por filtração, em vela Berkefeld, conservado a baixa temperatura até o momento de ser entregue.

A vários colégas, sob pedido, temos fornecido êste soluto de veneno, com a única condição de nos comunicarem os resultados.

De alguns dêles, já temos tido notícias que confirmam plenamente os resultados alcançados no estrangeiro.

Passaremos a registrar algumas destas observações:

O Dr. Galhardo de Araújo, que foi um dos primeiros a se interessar pelo assunto, leu na Cruz Vermelha, segundo nota publicada no "Mundo Médico", de 24 de fevereiro, último, o seu trabalho sobre o veneno de cobra no tratamento do câncer. Refere 8 casos em tratamento, fazendo a apresentação de um doente de câncer do pulmão, aparentemente curado e radiologicamente muito melhorado com o tratamento pelo veneno de cobra. Conclui o autor: 1.º o veneno de cobra melhora o estado geral dos doentes; 2.º melhora ou cura a dor; 3.º tem influencia sobre a evolução do tumor.

\* \* \*

Do eminente colega General Dr. Virgilio Tourinho Bittencourt, recebemos interessante comunicação que registamos com prazer:

"— O meu enfermo, homem e 63 anos de idade, advogado, residente no interior de S. Paulo, em abril e junho de 1931, submeteu-se à prostatectomia, em dois tempos. O exame histológico da peça não revelou senão tecido adenomatoso no lóbulo central. Sequência operatória ótima, até o 10.º dia quando a invasão da bexiga por fezes denunciou a rutura do reto. Daí formar-se uma fistula estercorária, rebelde à cicatrização. E como não fosse aconselhável a sutura da mesma, o doente conservou aberto o meato da talha hipogástrica, para drenagem da bexiga. Nessas condições deixou a Casa de Saúde, retomando a sua atividade normal em S. Paulo. Lá em fins de abril de 1933, apresentou os primeiros sintomas do mal que o acometera. Entretanto, à falta de acertado diagnóstico, foi sendo medicado como padecente de uma infecção reumastimal... Agravando-se o estado do enfermo, cuja desnutrição dia por dia se acentuava, enquanto as dores se tornavam fulgurantes, foi êle transportando para esta Capital, em novembro daquele ano, quando o examinámos, como examinado fôra por outros colegas de valor e renome.

Não houve divergência no diagnóstico: "câncer do reto". E o tumor, perfeitamente sensível ao toque retal, propagara-se para a fossa ilíaca direita, cujo membro se apresentava grandemente edemaciado no seu terço superior, em cuja região inguinal afloravam os gânglios. Submetido o enfermo à radioterapia, já havia êle sofrido 8 aplicações, quando entramos a ministrar-lhe o soluto de veneno de cobra, na dosagem indicada, com intervalos de 2 e de 4 dias, após as primeiras melhoras. Sem abandonar a radioterapia elevada a 11 aplicações, — depois da 4.ª injeção começou o enfermo a apresentar melhoras, com o declínio dos fe-

nômenos dolorosos. Da 7.<sup>a</sup> em diante principiava a ceder a reação ganglionar, podia o doente deixar o leito e locomover-se facilmente; readquiriu o apetite e libertou-se da extraordinária sudção que o afligia, dia e noite.

Após as 15 injeções da série que o colega me remeteu, há uma melhoria iniludível no estado geral do paciente. E o tumor se apresenta reduzido em cêrca de *trinta por cento* do seu antigo volume. Além disso mais amolecido e apresentando superfície mais lisa. Como se vê, melhores não podiam ser os resultados.

\* \* \*

No numero seguinte de "Biologia Médica", I, 50, julho-agosto de 1934, publicou Vital Brazil, sob o mesmo título, o artigo que se vae ler:

Em obediência ao programa, que traçamos, continuaremos a registrar fatos experimentais e observações referentes ao método de tratamento pelo veneno de serpente, das algias em geral, principalmente as de fundo canceroso.

Laignel, Lavastine e N. T. Koressios (1), que foram os primeiros a publicar observações sôbre o emprêgo do veneno de Cobra no tratamento das algias, apresentaram à Sociedade Médica dos Hospitais de Paris uma nova comunicação sôbre o mesmo assunto. Nesse trabalho estudam os autores as indicações para aplicação do soluto de veneno, seu modo de agir, registrando os casos de algias cancerosas favorecidas e os casos refratários ao tratamento. Da observação de um conjunto de 60 doentes tratados pelo veneno de Cobra, chegam às seguintes conclusões:

1.º — Que o veneno de Cobra produz sedação dos fenômenos dolorosos, com ou sem período de recrudescência precoce e passageira das dores. Os efeitos são duráveis, nos casos em que deve agir:

2.º — Convém determinar, para cada doente, a dose util de veneno, sendo inútil excedê-la.

3.º — Em certos casos de compressão muito forte sôbre plexos nervosos, o veneno de Cobra não tem ação. A análise dos sintomas deve servir de base às indicações e contra indicações do tratamento.

4.º — A ação do veneno sôbre os vasos periféricos explica a diminuição de certos edemas. Esta ação pode explicar igualmente a diminuição das dores, que são, por vêzes, devidas ao engurgitamento dos tecidos peritumorais.

5.º — A ação lítica do veneno de Cobra sôbre a célula tumoral não tem sido observada, pelos autores, no câncer humano.

Laignel-Lavastine, Melle. Lise Würmser e Koressios (2) estudando o mecanismo fisiológico da ação hipodérmica do veneno de Cobra, forneceram novos elementos para interpretação dos



*Sem morfina!*



# DOREXOL

O poderoso analgésico

Ind. Farm. Endochimica S. A.

MATRIZ

SÃO PAULO — BRASIL

FILIAIS :  
RIO DE JANEIRO  
PORTO ALEGRE  
BELO HORIZONTE  
RECIFE  
CURITIBA  
SALVADOR

END. TELEGRÁFICO  
"ENDOCHIMICA"  
CAIXA POSTAL 230-A

*Nervos calmos*



# BEUNIT

Vitaminas do complexo B

FILIAIS :  
RIO DE JANEIRO  
PORTO ALEGRE  
BELO HORIZONTE  
RECIFE  
CURITIBA  
SALVADOR

Ind. Farm. Endochimica S. A.

MATRIZ  
SÃO PAULO — BRASIL

END. TELEGRÁFICO  
"ENDOCHIMICA"  
CAIXA POSTAL 230-A

efeitos deste método de tratamento. Lembram os autores o trabalho em que Arthur Vernes e Koressios (3) estudam, no homem normal, a ação do veneno de Cobra sobre a tensão arterial e encarando o mesmo problema, pelo lado experimental, chegam às seguintes conclusões:

1.º — Que o veneno de Cobra exerce ação hipotensiva das mais nítidas, quando injetado, no coelho, em doses de 1/100 a 1/50 de milésimo, por quilo de animal.

2.º — Que esta ação hipotensiva persiste depois de vagotomia dupla ou depois da injeção de sulfato de atropina no coelho.

3.º — Que a hipertensão devida a adrenalina é diminuída depois das injeções consecutivas do veneno de Cobra.

4.º — A ação hipotensiva durável do veneno de Cobra, observada no homem, parece ser devida a ação do veneno sobre os vasos periféricos, independentemente do vaso.

E Grasset e M. Ligneris (4) estudam a ação dos venenos de *Cobra* e de *Vipera* (*Bites arientans*) em soluto de 1/1000 do primeiro, de 1/100 do segundo ou da mistura dos dois, quer *in vitro*, quer *in vivo* sobre o sarcoma de Roux na galinha. Em um certo número de galinhas sarcomatosas submetidas ao tratamento pelos solutos de veneno, observaram retardamento na aparição ou no desenvolvimento dos tumores. Não foi possível, entretanto, reproduzir estes resultados em série, mesmo nos animais que haviam recebido doses relativamente elevadas ou repetidas de veneno; pelo que concluíram pela não especificidade da ação dos venenos, tanto *in vivo*, como *in vitro*. A ação retardadora dos venenos sobre a evolução dos tumores, de caráter não específico, segundo os autores, é análoga ao que se observa em consequência de injeções de toxinas microbianas das mais variadas origens. Com o fim de aumentar as doses de veneno muito além das toleradas pelos animais em experiência, lançaram mão dos anavenenos formulados, sem que observassem melhores resultados do que os anteriores.

A afinidade neurotóxica do veneno de *Cobra* sugeriu aos autores a idéia de estudar a ação eventual deste e de seu anaveneno sobre os melanomas, tumores, cujas células de origem, segundo certos autores, teriam parentesco com o sistema nervoso. A experiência foi realizada em duas cabras e um cavalo portadores de tumores melanóticos espontâneos, os quais submetidos a injeções locais repetidas de veneno e anaveneno, durante muitos meses, apresentaram, a princípio, regressões muito pronunciadas dos tumores. Esta regressão, entretanto, não se manteve, fato que os autores explicaram pela produção de anti-corpos específicos embaraçando o efeito dos antígenos injetados.

Tendo fornecido a vários clínicos soluto de veneno crotálico, com as necessárias indicações, constantes do primeiro artigo (5), para ser ensaiado o novo método de tratamento, recebemos de alguns deles os resultados que vamos registrar a seguir, com os nossos agradecimentos, pela gentileza e solicitude com que nos atenderam.

Do Dr. Floduardo Borges Sampaio, um dos primeiros clínicos a empregar, entre nós, o soluto crotálico I. V. B., recebemos oito observações de algias, sendo uma de fundo canceroso e sete outras ligadas a diferentes estados mórbidos. À exceção de dois casos, todos os outros foram beneficiados pela ação de veneno sobre as crises dolorosas.

O Dr. Mário Mello refere um caso de tumor "*baso-celular*" tratado com o soluto crotálico, tendo conseguido redução do volume do mesmo nome e desaparecimento das dores.

O Dr. Dilermando Cruz Filho teve aos seus cuidados um caso de câncer na cabeça do pâncreas, inoperável, pela localização e metástases em outros pontos. Na 8.<sup>a</sup> empôla de soluto crotálico I. V. B. o doente sentiu grande alívio nas dores. Da vigésima em diante apresentou alguma melhora do estado geral. Há a consignar, neste caso, o fato da ação da peçonha ter sido mais duradoura do que a morfina.

O Dr. Orlando Ribeiro, de Estância, Estado de Pernambuco, teve aos seus cuidados um doente portador de adeno-carcinoma metastático da bexiga, em quem empregou o soluto crotálico I. V. B., tendo observado melhoras acentuadas dos fenômenos dolorosos, chegando a dispensar o uso de entorpecentes. Quanto, à caquexia que se vinha acentuando dia a dia, estacionou.

O Dr. Domingos Conde, de Paraguaçu, Minas, nos enviou interessante e instrutiva observação de um caso de câncer do colo do útero, com comprometimento da bexiga o qual foi reconhecido inoperável. Tratada a enferma por uma série de injeções do soluto crotálico I. V. B., foi observada a recrudescência inicial das dores tumorais, das algias dos membros inferiores e do ventre, seguida de sedação algumas horas depois. No decurso do tratamento que ainda continua, foi constatada a supressão das hemorragias, a diminuição do corrimento vaginal, a quase supressão da cor amarelo-palha característica, a melhora da nutrição, o aumento do peso de 2 quilos, a turgescência das veias visíveis, a recoloração das mucosas e o levantamento do ânimo da enferma; conseguiu levantar-se do leito, onde jazia, e cuidar de afazeres domésticos. Está desinfiltrada, funcionando razoavelmente o aparelho cárdio-renal e hepático. Até a 10.<sup>a</sup> injeção, as melhoras da nutrição foram constantes. Daí em diante, estacionamento do estado da enferma, o qual se mantém. Há em alguns dias dores, toleráveis, sem necessidade de entorpecentes. Continua a locomover-se, a nutrir-se, com alguns dis-

túrbios dispépicos aliás até certo ponto, anteriores a moléstia atual. Foi assinalada a diminuição dos gânglios inguinais. O neoplasma parece estacionado em sua evolução ou desenvolver-se lentamente. Não parece haver metástases. Dêstes dados conclui o autor da observação:

1.º) — A peçonha de *C. terrificus* teve ação inegualável sobre o câncer.

2.º) — Estacionou ou diminuiu o desenvolvimento do neoplasma.

3.º) — Teve ação analgésica sobre as dores locais ou generalizadas dispensando quase totalmente o uso de entorpecentes.

4.º) — Agiu sobre as hemorragias, suprimindo-as ou alterando-as.

5.º) — Melhorou o estado geral, levantando a nutrição e o espírito da enferma.

Do Serviço do Snr. Dr. Sílvio Muniz recebemos três observações, redigidas as duas primeiras pelo Dr. Inácio Lafayette Pinto e a última pelo Dr. Abel Coimbra, as quais passamos a resumir:

1.ª observação. — Caso de ósteo-sarcoma, com exame radiológico, que revelou o comprometimento dos dois terços superiores do fêmur, da articulação coxo-femural e do osso ilíaco.

Iniciado o tratamento pelo soluto de veneno crotálico I. V. B., foram aplicadas 16 empôlas, cuja dosagem era de 0,000001. Depois de ligeira parada, nova série de injeções de dosagem de 0,000005. O tratamento foi bem tolerado pelo doente, tendo sido observadas melhoras quanto ao sintoma dor. Houve mesmo no tumor, que antes tinha uma consistência lenhosa, um certo amolecimento que não só facilita o exame, como também permite ao paciente movimento da articulação, anteriormente impossível. Este caso continua em tratamento.

2.ª observação. — Diagnóstico clínico e radiológico de câncer do estômago. O doente veio a falecer dois meses depois de internado e o exame anátomo-patológico confirmou tratar-se de câncer do estômago com metástase para o fígado. Durante a internação as dores cruciantes eram acalmadas por injeções de soluto crotálico I. V. B.

3.ª observação. — Tumor do lado esquerdo do pescoço, de consistência dura, do tamanho aproximado de uma laranja pequena. Diagnóstico confirmado pelo exame histo-patológico: — reticulo endotelioma-ganglionar. Tratamento pelo soluto crotálico I. V. B.; dezesseis injeções, em dias alternados, foram aplicadas diretamente sobre o tumor. O resultado foi satisfatório quanto ao sintoma dor e nulo quanto à evolução do tumor.



Do eminente Professor E. Pouey e seus dignos assistentes Drs. Eduardo Poyssé e Luiz Calzada, do Instituto de Curieterapia Gynecológica, de Montevideu, recebemos as seguintes interessantes observações:

1.<sup>a</sup> observação. — Epitelioma pavimentoso do colo do útero (3.º grau). Invasão pélvica, edema enorme do membro inferior, fortes dores. Tratamento pelo soluto crotálico I. V. B., dose de 5 milésimos de miligrama: — as dores se atenuavam sem desaparecer de todo. Aumento de doses até 20 milésimos. As dores desapareceram completamente, dispensando o emprego da morfina. O edema linfático do membro inferior baixou muito. Obteve alta, suspendeu o uso de injeções, verificando posteriormente recrudescência do mal.

2.<sup>a</sup> observação. — Neoplasma do colo do útero (3.º grau) com enorme metástase pélvica, fortes dores dos membros, com edema linfático. Numerosas injeções de veneno, doses variando de 5 a 20 milésimos de miligrama. No dia da injeção e nos seguintes não acusa dor alguma dispensando o uso da morfina.

3.<sup>a</sup> observação. — Epitelioma do colo uterino (3.º grau) de origem pavimentosa. Tratamento curieterápico intra-vaginal. Um mês depois as lesões uterinas locais estão cicatrizadas, mas o neoplasma invadiu a pelvis. Edema-linfático do membro inferior direito, com fortes dores. Várias injeções de soluto crotálico I. V. B., em doses de 3 a 10 milésimos, sem resultado. Tratamento pelo veneno insuficiente em número de injeções e doses.

4.<sup>a</sup> observação. — Neoplasia do colo uterino e vagina — epilepsia concomitante. Epitelioma cilíndrico com abundante eosinofilia. Tratamento curieterápico. Muita dor, ataques epilépticos freqüentes (2 a 3 por semana). Numerosas injeções de veneno crotálico I. V. B. Começou por doses elevadas de 10 milésimos chegando-se logo a 15 e 20 milésimos. As dores desapareceram depois da 3.<sup>a</sup> injeção e os ataques epilépticos tornaram-se raríssimos, passando-se até um mês sem a ocorrência de um só. Continua o tratamento.

5.<sup>a</sup> observação. — Neoplasma do colo e vagina (3.º grau). Não se faz a curioterapia pelo estado adiantado do mal. Injeções de 5 até 10 milésimos de veneno. As dores acalmaram alguma coisa; mas a doente sucumbe.

6.<sup>a</sup> observação. — Refere um caso de epilepsia tratado sem resultado algum pelo soluto de veneno.

7.<sup>a</sup> observação. — Caso de neoplasma do colo uterino, (3.º grau). Tratada sem resultado, pelo soluto de veneno, por ser um caso muito adiantado do mal.

O Dr. Galhardo de Araújo foi um dos primeiros a empregar o soluto crotálico I. V. B., no tratamento do câncer. O seu primeiro doente (em setembro de 1933) foi um caso de epitelioma

epino-celular da laringe. diagnóstico clínico do Dr. Álvaro Tourinho, confirmado por exame anátomo-patológico. Além d'êste, muitos outros casos, dos quais, oito, em tratamento, todos com grandes melhoras.

Um caso especialmente merece relato especial. A. de C. N., a cerca de 12 meses sentiu, quando inciava tratamento específico, tomando injeções de Neo-salvarsan, forte dor no pulmão direito, que durou 3 dias. Passados alguns meses, de novo voltou a dor no mesmo pulmão, com maior intensidade, tornando-se insuportável. Fêz vários exames de laboratório, radioscopias e radiografias, tendo sido firmado o diagnóstico de câncer do pulmão.

Foram feitas 6 aplicações de Raios X e injeções de Baquerini, tendo o doente melhorado das dores, passageiramente. Sentiu-se cada vez peor, tendo-se verificado por novos exames radiográficos a extensão do hemotórax. A doença progredia, as dores eram insuportáveis. O exame anátomo-patológico, feito em um nódulo sub-cutâneo da região peitoral, revelou "metástases de carcinoma em gânglio linfático". Foi iniciado o tratamento de miligrama. Após a 1.<sup>a</sup> injeção teve ligeira ascensão de temperatura, que passou a 37,9, sentiu dores generalizadas pelo corpo e sensação de cansaço. A temperatura caiu à normal, após a 6.<sup>a</sup> injeção. Após a 12.<sup>a</sup> injeção, o tratamento foi interrompido pela intercorrência de disenteria. Repousou 10 dias, tendo recommçado as injeções, cuja posologia foi aumentada progressivamente até 2 c.c. de soluto a 5 milésimos, dose esta mal tolerada, pelo que foi reduzida à metade. As dores logo no começo do tratamento localizaram-se em um só ponto e depois desapareceram. O estado geral do doente melhorou muito e o último exame de raios X revelou aumento da transparência do pulmão e diminuição da escoliose. O doente que a princípio não podia deixar o leito tolhido pela dores e sem forças, consegue levantar-se, sair só e andar pela cidade.

O Dr. Orozimbo Corrêa Netto, de Poços de Caldas, nos comunica interessante caso de algia curado pelo emprêgo de soluto crotático I. V. B. Trata-se de indivíduo de 61 anos, recolhido ao Hospital, em consêquência de dores atrozes localizadas na região inguinal e face interna da coxa, onde haviam ulcerações de bordos salientes e irregulares, mais ou menos profundas. A cerca de 5 anos iniciou-se o mal depois da abertura de um gânglio supurado, com ulcerações das partes circunvizinhas, parede do ventre e perna, sendo acompanhadas de dores. Como outros tratamentos não dessem resultado foi aconselhado o emprêgo do soluto crotático I. V. B. Depois da 5.<sup>a</sup> injeção sentiu o doente grande alívio, e com a sua continuação as dores desapareceram completamente. Houve extraordinária melhora do estado geral, sendo notada igualmente a diminuição notável do tamanho das ulcerações.

Do Dr. Lincoln Ferreira Faria, de Campos do Jordão, recebemos as seguintes e interessantes observações:

I — C. C., trinta anos, casado.

Dores fulgurantes na coluna, à altura da região sacro-lombar, tendo aqui chegado com diagnóstico de Mal de Pott apesar de exame radiográfico negativo. (Este diagnóstico foi feito por um dos clínicos mais competentes de S. Paulo.) Há um mês que o paciente usava comprimidos de Novalgina, 4 ao dia, com o que conseguia melhorar a algia.

Iniciei as injeções do soluto de veneno crotálico com  $\frac{1}{2}$  c.c. e fui aumentando de  $\frac{1}{4}$  em  $\frac{1}{4}$  de c.c. até 1 e  $\frac{1}{2}$  c.c. Ao fim da quarta injeção já foi abolida a Novalgina, que já se diminuía a dose, e ao fim da nona injeção foi suspenso o tratamento por sucesso absoluto, que perdura até o momento, isto é, 5 meses depois.

II — J. A., branco, casado, americano, 35 anos.

Por trauma operatório (frenicectomia) apareceram dores intensas nas espáduas e terço superior do braço esquerdo. Numa só noite usei duas empôlas de sedol sem o menor resultado. Novalgina (que fazia efeito no caso anterior) foi completamente ineficaz. Recorri às empôlas restantes de soluto de veneno crotálico e somente 4 empôlas foram aplicadas, pois o sucesso foi enorme; no momento só sente "alguma coisa", com movimentos bruscos.

III — M. L. C., solteira, branca, 20 anos.

Hemicrania rebelde a todos os sedativos comuns e à Novalgina que também foi usada. Embora a algia não seja fulgurante, as dores são mais acentuadas e incomodativas pela continuação.

Iniciei o "Soluta de veneno crotálico", duas empôlas foram aplicadas e a satisfação da paciente denota o início do êxito. Continua em tratamento.

Do balanço geral dos resultados alcançados no tratamento dos tumores malignos, por injeções de soluto de peçonha tanto no estrangeiro, como em nosso país, podemos concluir que esse método, sem ter o valor de um específico, é, contudo, poderoso auxiliar, combatendo eficazmente a dor na maioria dos casos, paralisando ou retardando o desenvolvimento do tumor, em bom número de outros, exercendo ação tônica geral em grande proporção dos enfermos.

Sem entrarmos, por enquanto, na discussão do mecanismo da ação do veneno, convém principalmente salientar os fatos principais colhidos em tão grande número de observações. Vem em primeira linha a ação sobre a dor, ação indubitável e quase constante, o que permite na grande maioria dos casos, substituir a morfina pelo soluto de veneno. Esta ação tem sido obser-

vada tanto sobre as algias de origem cancerosa, como em outras de diversas origens.

A seguir devemos registrar a ação sobre a evolução dos tumores, verificada experimentalmente nos animais e no homem, por alguns observadores.

Ação tônica geral, registrada em alguns casos de tratamento, no homem, é confirmada pelo que se observa nos animais, durante o período de imunização contra a peçonha. Com efeito, quando se imuniza animais contra o veneno, se o método é conduzido com as necessárias cautelas, se as doses são devidamente fracionadas e progressivas, sem que, por exagero ou imprudência, se rompa o equilíbrio fisiológico, os animais se beneficiam com o tratamento, apresentando belo aspecto, indicador de um estado geral magnífico.

*Mecanismo da ação do veneno.* — Quando dos fatos concretos de observação, passamos a interpretação dos fenômenos, sentimos o terreno mal seguro, porque caímos no mundo das hipóteses. Bouché e Hustin admitem o efeito do veneno, como consequência de um fenômeno de choque. O Professor Calmette com o peso de sua autoridade, formula, como hipótese digna de atenção, que a ação do veneno sobre a dor seja consequência da afinidade particular do veneno por certas fosfátides, que se encontram na célula nervosa, principalmente pela lecitina. A propósito desta hipótese é oportuno registrar nossa contribuição pessoal. De fato, em colaboração com J. Vellard (6) a propósito do papel dos lipóides em imunologia, verificamos que tanto os lipóides extraídos de diferentes órgãos, como a lecitina pura tinha ação fixadora e alterante sobre o veneno, modificando a toxicidade deste, conservando-lhe, entretanto, a propriedade antigênica, fatos explicáveis pela combinação mais ou menos profunda de lipóide e veneno. Trata-se, pois, de uma hipótese que deve ser fixada para guiar o espírito na continuação do estudo em aprêço.

Laignel-Levastine e N. T. Koressios explicam a ação do veneno sobre as algias e sobre certos edemas tumorais, determinando a diminuição destes, pelo efeito hipotensivo do veneno sobre os vasos periféricos.

E' bem possível que cada uma destas explicações e ainda outras que não puderam ser formuladas, tenham razão de ser no complexo biológico constituído pelos fenômenos observados. De fato, o veneno ainda é um complexo mal definido, que conhecemos de modo imperfeito. O organismo doente, *maximé* em se tratando de tumores malignos, constitue outro complexo indecifrável. De sorte que é perfeitamente compreensível, que tudo quanto se refira à explicação da ação de um sobre outro, não possa passar de elementos hipotéticos para estudo. Casos muito mais simples do que este, ainda reclamam solução definitiva, a despeito dos esforços e do progresso da ciência contemporânea.

## LITERATURA

- (1) CALMETTE, A e MÉZIE, A. (1914): Essai de traitement de l'épilepsie dite essentielle par le venin de crotale. *C. R. Acad. Sciences, t. CLVIII*, 846.
- (2) LOUREIRO, Prof. (1914).
- (3) SOUZA, GERALDO PAULA (1914): Tratamento de epilepsia pelo veneno da cascavel. *Ann. Paulistas de Med. e Cirurgia, II*, 33.
- (4) BRAZIL, VITAL e ROCHA, FRANCO DA (1915): Da ação das peçonhas no tratamento da epilepsia. *Ann. Paulistas de Med. e Cirurgia, V*, 321.
- (5) BOUCHÉ, G. e HUSTIN, A. (1922): Chocs thérapeutiques contre chocs morbides. Paris.
- (6) LAIGNEL, LAVASTINE e KORESSIOS N. T. (1933): Traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, n.º 7*, 274.
- (7) MONAELESSER e TAGUET, C. (1933): Le traitement des tumeurs et des algies par le venin de cobra. *C. R. Acad. Sciences*, 880.
- (8) GOSSET, A. (1933): Traitement des algies et des tumeurs par le "venin de Cobra". *Bull. de l'Acad. de Médecine, CIX*, 371.
- (9) ROSSI, RODOLPHO (1933): El veneno de cobra en las algias graves. *Rev. de la Asociacion Medica Argentina, 47*, 3317.
- (10) CALMETTE, SAENZ e COSTIL (1933): Effets du venin de Cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané (adenocarcinome) de la souris. *C. R. Acad. Sciences, 197*, 205.
- (11) VELLARD, J., PENNA, OSWINO e VIANNA, M. (1934): Ação comparada dos venenos de *Lachesis atrox* e *Naja tripudians* sobre o sarcoma experimental no rato. *Brasil Médico, n.º 10*, 163.
- (12) LAIGNEL-LAVASTINE e KORESSIOS (1934) — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, n.º 11*, p. 487.
- (13) LAIGNEL-LAVASTINE, Mlle. Lise Wuemer e Koressios (1934) — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, n.º 11*, p. 494.
- (14) ARTHUR VERNES e KORESSIOS — Sur une action hypotensive du venin de Cobra — *Bull. Médicale do 20 Janvier* — 1934.
- (15) E. GRASSET e M. LIGNERIS — *Comptes Rendus de la Soc. de Biologie, 1934, n.º 20*, p. 386.
- (16) VITAL BRAZIL, *Biologia Medica, n.º 1*, p. 7-21.
- (17) VITAL BRAZIL e J. VELLARD — Do papel dos lipóides em imunologia. Academia de Medicina do Rio de Janeiro, Sessão de 15 de Julho de 1927.

---

 RECALCIFICAÇÃO  
DO ORGANISMO

# TRICALCINE

TUBERCULOSE  
FRACTURAS, ANEMIA  
ESCROFULOSE

Fabricada no Brasil com técnica especial e sob o controle do  
LABORATOIRE DES PRODUITS SCIENTIFIQUES-Paris  
Única distribuidora para todo o Brasil

SOCIEDADE ENILA LTDA.

Rua Riachuelo, 242 — Rio

Rua Marquês de Itú, 202 — São Paulo.

---

AMAMENTAÇÃO  
CRESCIMENTO  
GRAVIDEZ



# METIOCOLIN

*Condensa*

os **5** itens fundamentais da moderna terapêutica das *Hepatopatias Difusas*:

- 1 — A *metionina* é metabolito fundamental para a constituição normal de célula hepática, graças ao radical metila e ao enxôfre que contém.
- 2 — O mesmo acontece com a *colina*.
- 3 — *Metionina* e *colina* corrigem o fígado gorduroso das dietas carentes em proteína, o fígado tóxico do clorofórmio, do tetracloreto de carbono, dos arsenicais e tóxicos diversos.
- 4 — *Metionina*, *colina* e *inositol* constituem os chamados **agêntes lipotróficos** conhecidos.
- 5 — Estão associados em METIOCOLIN.

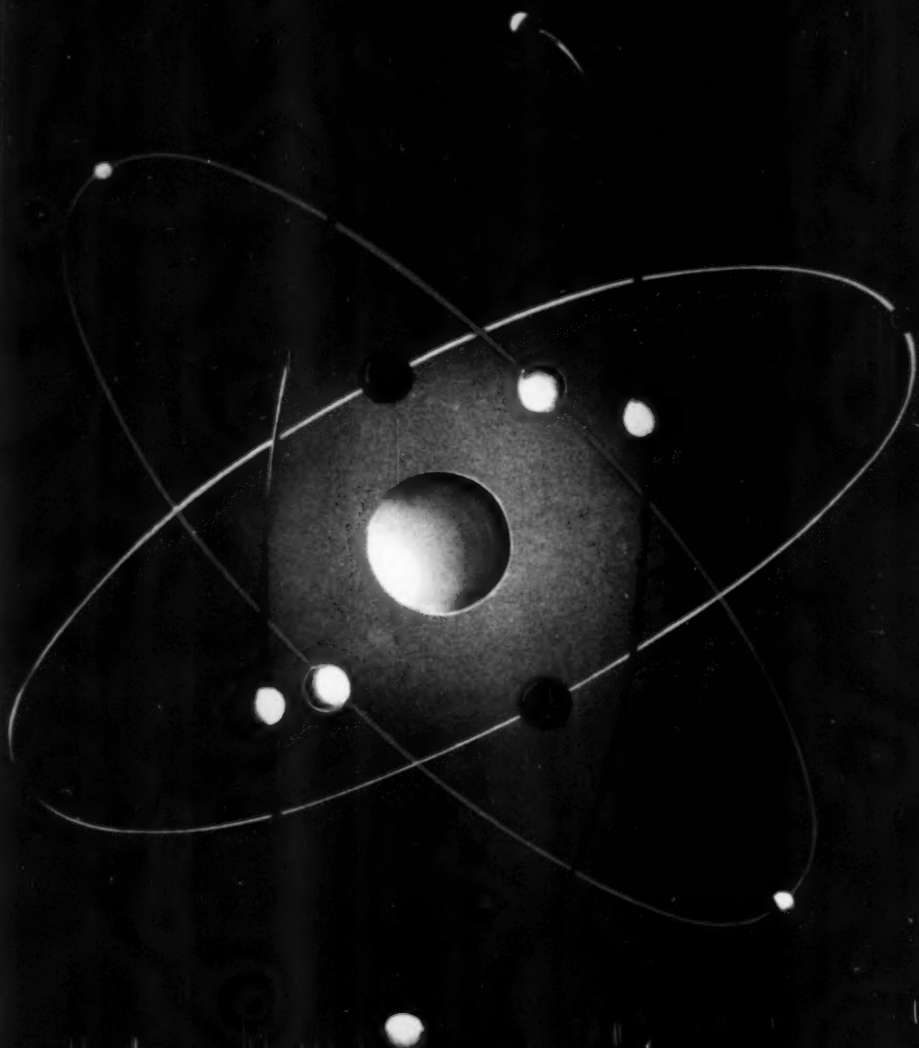
## *Indicações:*

- a) Hepatites, hepatoses difusas. Hepatite crônica difusa (cirrose hepática).
- b) Estados de carência, alcoolismo, enterocolites graves, pelagra, avitaminoses.
- c) Infecções biliares. Colangites. Infecções e intoxicações.
- d) Hepatopatia das queimaduras.
- e) Veículo dos arsenobenzois e arsenóxidos; na proteção da anestesia pelos gases.
- f) Na arteriosclerose.
- g) Como anti-tóxico geral.



**PRAVAZ, LABORATÓRIOS S. A.**

Rua Jandaia, 20 e 30 - São Paulo - Brasil



**metiocolin**

HOMENAGEM DE  
**PRAVAZ, LABORATÓRIOS S. A.**

AO GRANDE CIENTISTA BRASILEIRO

**DR. VITAL BRAZIL**

RUA JANDAIA, 20 e 30 - SÃO PAULO

*Novembro, 1950*

À CLASSE MÉDICA

temos a satisfação em comunicar  
o lançamento de

**BOTROPIL**

— princípio coagulante isolado  
do veneno da *Bothrops Atrox* —

bem como de

**HORMO GRAVIDICO B'6**

+

**INSTITUTO VITAL BRAZIL**

**LABORATÓRIO DE PRODUTOS QUÍMICOS E BIOLÓGICOS S. A.**

Av. 9 de Julho, 872 - Fone, 6-4259  
SÃO PAULO

## Do envenenamento elapíneo, em confronto com o choque anafilático \*

Dr. Vital Brazil e Dr. Vital Brazil Filho

Um acidente ofídico fatal, por veneno de *Elaps*, ocorrido nesta Capital, em novembro último, tratado no Instituto Vital Brazil, pelo sôro anti-elapíneo, deu lugar à suspeita de haver a vítima sucumbido, não à ação da peçonha inoculada e sim em consequência de choque anafilático atribuível ao tratamento específico.

Tratando-se de um veneno, cuja ação é ainda pouco conhecida, julgamos de interesse geral estudar o caso, esclarecendo-o de modo a firmar o verdadeiro diagnóstico em bases científicas. Com êsse objetivo examinaremos a posição das *Elaps* na família *Colubridae*; estudaremos o veneno, em questão, tanto do ponto de vista das observações de acidentes, devidos à ação neurotóxica das peçonhas de *tanatofidios* da mesma sub-família, como do ponto de vista experimental. Reproduziremos experiências particularmente interessantes, como elucidativas do quadro sintomatológico. Passaremos em revista as lesões macro-microscópicas registradas nos animais mortos pelo veneno elapíneo, cotejando com as lesões consignadas na perícia médico-legal do caso em estudo. Faremos finalmente, uma resenha dos principais casos de choque anafilático assinalados na literatura médica, com a necessária documentação, comparando-os em sua fisionomia geral, com o que se observa no envenenamento ofídico de tipo neurotóxico.

*Serpentes corais.* — As corais, como vulgarmente são denominadas as serpentes que apresentam ao longo do corpo anéis de coloração vermelha, alternantes em disposições variáveis com outros de cor preta, amarela ou branca, se encontram em várias subfamílias, subordinadas à grande família *Colubridae*. Nesta, só se encontram duas subfamílias de serpentes propriamente venenosas que são a subfamília das *Hydrophinae* (serpentes venenosas do mar) e a subfamília das *Elapinae*, pertencentes ao tipo das proteroglifas, dentes sulcados na parte anterior. A esta última subfamília, filiam-se as nossas corais venenosas, com a designa-

\* Publicado no "Boletim do Instituto Vital Brazil", n.º 15, 3, janeiro de 1933.



ção genérica de *Elaps*. Ao lado das verdadeiras corais (venenosas) tôdas dêste último gênero há a considerar as falsas corais, serpentes que apresentam idêntico dispositivo de anéis, de cores variáveis, permitindo a confusão com as verdadeiras. São, na sua quase totalidade, opistoglifas, consideradas não venenosas, por não determinarem acidentes graves ou fatais no homem.

Entre estas, convém assinalar duas, pertencentes à subfamília *Dipsadomorphiae* a *Erythrolamprus aesculapi* L., e a *Oxyrhopus trigeminus* e uma à subfamília *Colubrinae*, a *Simophis rhinostoma* Scleg. A primeira, muito agressiva, é a responsável, pela quase totalidade dos acidentes, que figuram em nossos estatísticas, como determinados por corais verdadeiras (*Elaps*) e as duas últimas, inofensivas, contribuem para estabelecer a falsa idéia de que tôdas as corais não oferecem perigo, podendo ser impunemente manuseadas. A êste erro, deve-se, em grande parte, os tristes casos fatais registrados, por picada de *Elaps*.

As corais verdadeiras mordem com dificuldade. Não dão bote à maneira das *Viperidae*, que se enrodilham e lançam-se violentamente sobre a vítima, para inocular-lhe a peçonha, voltando-se em seguida sobre si mesmas. Quando se dispõem a morder, fazem-no, fixando forte e demoradamente o aparelho inoculador de veneno, em ordem a facilitar a penetração dêste no interior da ferida.

Enquanto que as solenoglifas (*Viperidae*) dispondo de um aparelho aperfeiçoadíssimo de inoculação, podem injetar rápida e violentamente, no interior da ferida, tôda ou quase tôda a peçonha, de que se acham providas, as proteroglifas, tendo dentes muito mais curtos, apenas sulcados na parte anterior, precisam de algum tempo, para instilar o veneno de que dispõem.

A totalidade dos casos de acidentes por *Elaps*, que conseguimos anotar, ocorrem, quando as vítimas, imprudentemente tomam nas mãos estas serpentes.

Alguns casos conhecemos, em que tais ofídios foram pegados sem que o acidente se verificasse; outros, em que depois de passarem, pelas mãos de mais de uma pessoa, modera a última. Para exemplificar citaremos, entre os primeiros, o de um de nossos colegas, que nos remetendo uma *Elaps*, enviavamos também uma fotografia, mostrando sua galante filhinha, tendo, entre as mãozinhas, a perigosa serpente.

Do gênero *Elaps* foram assinaladas 12 espécies para o Brasil: *Elaps surinamensis*, Cuv; *E. heterochilus*, Mocq; *E. gravenhorstii*, Jan; *E. langsdorffii*, Wagl; *E. buckleyi*, Bigr; *E. decoratus*, Jan; *E. corallinus*, Wied; *E. Spixii*, Wagl; *E. frontalis*, D & B; *E. marcgravii* Wied; *E. lemniscatus*, L; *E. filiformis*, Gthr. Destas espécies, apenas cinco, tivemos ocasião de receber e examinar: *E. corallinus*, *E. frontalis*, *E. decoratus*, *E. lemniscatus*, e *E. marcgravii*.

Tão raras são as verdadeiras corais, que de 141.596 serpentes diversas, entradas, no Instituto de Butantã, entre os anos de 1900 e 1927, apenas 82, foram de serpentes pertencentes ao gênero *Elaps*, o que nos dá a percentagem insignificante de 0,05 %. No Instituto de Niterói, em 12 anos de funcionamento, recebemos apenas 19 exemplares de corais venenosas.

A pequena frequência com que são encontradas as corais, é explicável pelo *habitat*, nas matas, fora dos lugares, onde o homem faz ordinariamente a cultura da terra.

A frequência dos acidentes, ocorridos por este gênero de serpentes, é ainda menor, tendo chegado ao nosso conhecimento apenas os seguintes casos.

Duas observações referidas pelo Professor Dr. O Wuchener, na "Gazeta Médica", da Bahia de 1867, n.º 20, nos seguintes termos: "Da fatalidade da mordedura de uma *Elaps*, conhecemos dois fatos utênticos, um que se deu na pessoa do companheiro de viagem do Sr. Wertheim, um jovem\* alemão, falecido em Filadélfia, em Minas; outro, em uma rapariga, que foi observada pelo Dr. Wagemann, na Vila da Barra do Rio Grande, desta província".

O terceiro caso ocorreu, em Santa Rita (Estado de São Paulo), na pessoa de um fornecedor de serpentes ao Instituto de Butantã, picado ligeiramente em uma das mãos, quando pela segunda vez pegava uma *E. corallinus*, que supunha não venenosa. Passou mal durante alguns dias, tendo se restabelecido afinal.

O quarto foi observado por um empregado do Instituto de Niterói, quando em viagem pelo interior do Estado de Maranhão, em maio de 1922, na cidade de Pinheiro. A vítima foi um curandeiro, conhecido por José Cobra, que se supunha acoberto das picadas de serpentes ou pelo menos da ação do veneno, acreditando ter o "*corpo fechado*", como vulgarmente se diz. A serpente mordedora foi uma *E. lemniscatus*, que produziu-lhe a morte em 17 horas. A observação pouco informativa, quanto a detalhes, consigna entretanto, hemorragia interna, paralisia, dificuldade, de visão, etc.

O quinto foi observado por um empregado do Instituto Vital Brazil; o dia 25 de dezembro de 1930, picado na face interna da 3.ª falange do 4.º dedo da mão esquerda, quando levava para o serpentário do estabelecimento, uma coral (*E. frontalis*), que já havia passado, pelas mãos de duas outras pessoas, entre as quais uma criança de cinco anos de idade. Picado superficialmente, por um único dente inoculador, não apresentou sintomas imediatos. Meia hora após, sentiu dormência no braço, correspondente ao ponto ofendido, dormência esta, que se foi estendendo, gradativamente, do ponto mordido até a axila do mesmo lado; dor acentuada no tórax e região precordial, dor que se tra-

duzia por verdadeira angústia; dificuldade de respiração. Recebeu 200 cc. de soro antielapíneo cerca de  $\frac{1}{2}$  hora após o acidente. Os fenômenos de intoxicação, depois da injeção de soro, foram se atenuando lentamente, de modo que à noite, cerca de 9 horas após o acidente, o paciente já se encontrava muito melhor. No dia seguinte completamente restabelecido.

O sexto caso foi de A. V., (\*) de 19 anos de idade, complexão robusta, brasileiro, residente em Niterói, à rua Pereira da Silva, n.º 75. No dia 8 de novembro último, apresentou-se, às 9 horas da manhã, no Instituto Vital Brazil, solicitando tratamento específico, pois havia sido picado por uma coral, que sabia ser venenosa, não podendo, entretanto, indicar a espécie, nem facilitar a identificação da mesma, por haver esmagado o exemplar em questão, no momento do acidente. Acusava, quando se apresentou ao exame dormência no braço direito, dormência que se propagava, do ponto mordido, até a região axilar; queixava-se de dor no tórax, mais acentuada na região precordial, vista turva, ligeira queda de ambas as pálpebras, cansaço muscular, salivação constante, que obrigava o paciente a cuspir, com extrema frequência. Cerca de 40 minutos após a chegada do paciente ao estabelecimento, examinamo-lo. Neste momento a ptosis palpebral era notável e bem assim a dificuldade de visão; o doente mantinha-se em pé, com certo sacrifício e quando andava, o seu andar era cambaleante e incerto como o do embriagado; a salivação era mais abundante. Recebera, minutos antes, 20 cc. de soro anti-elapíneo, fornecido por animal imunizado contra os venenos de *E. lemniscatus* e *E. frontalis*, dosando por centímetro cúbico 0,8mgr. do primeiro e 0,5mgr. do segundo. Julgando o seu estado grave e como ele estivesse só, fizemo-lo acompanhar por um empregado do Instituto, depois de lhe haver recomendado, repouso absoluto. A pessoa, que o acompanhou, teve de ampara-lo, segurando-o pelo braço, durante todo o percurso, porque tinha o andar incerto, titubeante, dizendo encherger com grande dificuldade, vendo os objetos curvos, apresentando as pálpebras semicerradas; salivação abundante; queixava-se de "uma coisa na garganta", que lhe causava grande aflição; a voz torara-se rouquenha. Segundo o testemunho de alguns médicos, que acompanharam, daí por diante o doente, os fenômenos de intoxicação foram progredindo, a dificuldade dos movimentos respiratórios aumentou, a voz desapareceu; o doente ouvia, demonstrava que entendia, mas não podia falar; a asfixia tornou-se eminente, o que obrigou a traqueotomia de urgência; foram observadas, além disto, cianose, salivação abundante e hipersecreção nasal. A morte sobreveiu às duas horas da tarde, cerca de seis horas após o acidente e cinco depois de haver recebido a injeção de soro.

(\*) Caso que motivou este trabalho.

"NECROSCOPIA — As lesões encontradas pelos Drs. Renato Freire Braga e João Bernardino Ferreira de Faria Júnior, consignadas em laudo pericial foram as seguintes: "Cadáver em decubito dorsal, emagrecido, de musculatura pouco desenvolvida, rigidez muscular bem acentuada e manchas de hipóstase, nas partes declives. Crânio bem conformado; cabelos negros e abundantes; olhos de pálpebras cerradas e pálidas; córneas turvas, pupilas dilatadas e tensão ocular diminuída; gânglios axilares e inguinais palpáveis e de consistência dura; na região infrahioidéia, existe uma incisão de bordos regulares, sangrentos e ligeiramente revirados, para fóra, com meio centímetro de comprimento; o exame desta incisão demonstra que foram seccionados os planos superficiais, afastadas as fibras do músculo externo cleido-hioidio e seccionada a membrana crico-thyroidiana; na face externa da segunda falange do 4º tridáctilo direito, existe uma escoriação oblíqua, com três milímetros de comprimento, e na face dorsal da mesma falange e do mesmo dedo, há uma escoriação de direção antero-posterior, com dois milímetros de comprimento. *Inspeção interna* — Incisão do couro cabeludo seguindo a linha bimastoidéia — descolamento dos retalhos anterior e posterior: a superfície interna de ambos retalhos é de coloração amarela e coberta em parte de sangue líquido, que se deixa remover facilmente; a abóbada craniana esta íntegra, é simétrica e deixa ver o desenho nítido das suturas ósseas. *Retirada da calota cranial*: A dura-máter está distendida e deixa ver bem o desenho dos vasos meningeos, que se encontram entumecidos por sangue líquido; o seio longitudinal superior, assim como os laterais, apresentam-se cheios de sangue, sem coágulos; o líquido cefalo-raquiano é de cor branca avermelhada; entumecimento dos vasos da pia mater; o encefalo tem a consistência mole e cicunvoluções ligeiramente achatadas; os vasos da base, principalmente as artérias cerebrais médias, estão cheios de sangue líquido, vermelho escuro; placas coróides e tela coróidiana de vasos túrgidos; há franco contraste entre as substâncias cinzenta e branca, apresentando esta última a cor rósea e numerosos pontos sanguíneos, que se deixam remover facilmente; pelos cortes do cerebello mostram, com nitidez, a disposição arborescente das substâncias branca e cinzenta, assim como a presença de pontilhado sanguíneo numeroso, removível, esparso por toda a substância branca. *Abertura da cavidade tóraco-abdominal* — Incisão mentopubiana. — Cavidade peritoneal sem líquido; peritônio parietal liso e brilhante, de cor clara; vísceras abdominais em situação normal. *Retirada do plastrão condro-external*. Cavidades pleurais vasias; órgãos torácicos em posição normal. Cavidade pericárdica contém pequena quantidade de líquido seroso; a sua fôlha interna apresenta pequenas manchas de cor vermelha escura, de forma circular e contorno nítido; coração de volume, forma e consistência normais; as cavidades cardíacas contém pequena quantidade de sangue fluido; nas pleuras direita e esquerda observam-se pequenas equimoses arredondadas, de tamanho reduzido e cor escura; pulmão esquerdo aumentado de volume, congestionado, deixando correr, pela superfície de secção, grande quantidade de sangue líquido e enegrecido; pulmão direito apresenta o mesmo aspecto do esquerdo; a aorta e veias cava integras. Baço de cor vermelha escura, superfície lisa e volume normal; a vesícula biliar está retraída e contém líquido de cor amarela esverdeada; o fígado não ultrapassou o rebordo costal, é de coloração pardo-escura, consistência firme e superfície de secção lisa, dando corrento a sangue vermelho escuro; estômago e alças intestinais delgadas distendidas por gases; ha hiperemia venosa nos vasos gástricos e mesentéricos; pâncreas amolecido e de coloração vermelha escura; o rim direito de volume normal, consistência firme, coloração escura, deixando perceber, pelo corte, a intensa congestão do órgão; o rim esquerdo tem o mesmo aspecto que o direito; o bacinete e os ureteres estão normais; a bexiga é de superfície lisa e contém quantidade de líquido amarelo citrino. *Órgãos do pescoço*. — A língua está recoberta na porção posterior por



um inducto brancacento; faringe e esôfago com a mucosa lisa, branca acinzentada; laringe com a mucosa de cor vermelha intensa, de superfície rugosa e oedemaciada, principalmente na porção supda-glótica, onde existem duas equimoses escuras, de forma arredondada, dispostas aos lados das cordas vocais superiores; há também duas outras equimoses colocadas aos lados das cordas vocais inferiores; a membrana crico-tiroideana está seccionada, correspondendo ao que foi verificado pela inspeção externa; existe pequena infiltração sanguínea dos músculos; traquéia de consistência e forma normais tendo a mucosa a cor vermelha intensa e pequena quantidade de secreção espessa.

COMENTARIOS SÔBRE O LAUDO DE NECROSCOPIA DE A. V.: —

Comparando as lesões anátomo-patológicas assinaladas pelos peritos na necropsopia de A. V., com as que observamos na maior parte dos animais mortos experimentalmente pelo veneno elapíneo, nota-se perfeita semelhança, entre os dois termos dessa comparação. Assim a *fluidez saquinea*, o *entumescimento dos vasos meningeanos*, a *coloração rósea do liquido céfalo raquiano*, a *congestão geral dos órgãos internos*, (exceção do fígado) mencionados no laudo pericial, foram igualmente assinalados pelo protocolo de nossas experiências em sagüis e outros animais. Infelizmente na perícia de A. V. não foram praticadas pesquisas histopatológicas, o que nos facultaria mais um ponto interessante de comparação com as microfotografias registradas neste trabalho. Por essas microfotografias, confirma-se plenamente o aspecto macroscópico de congestão e dilatação dos vasos dos centros nervosos, do pulmão, do rim, do baço e do fígado.

O laudo pericial consigna para o laringe "a mucosa de cor vermelha intensa, de superfície rugosa e oedemaciada, principalmente na porção supraglótica". O oedema assinalado devia ser bem pouco acentuado, porque, se assim não fôra, não se compreende, como a mucosa poderia se apresentar oedemaciada e rugosa ao mesmo tempo. Assim o ligeiro oedema assinalado não podia deixar de ser secundário apresentando-se como a expressão ou a consequência do embaraço da circulação venosa, resultante do esforço dos músculos da respiração, atacados de paralisia progressiva, pela ação do veneno elapíneo.

Por outro lado, se cotejarmos as lesões encontradas no cadáver de A. V. com as que são assinaladas nos casos de choque anafilático, vemos que elas fogem completamente, a qualquer dos tipos clássicos admitidos pelos anátomo-patologistas. Nem o enfisema pulmonar, característico do tipo cobaio, tão bem descrito por Sheppe no caso de sua autoria, registrado mais adiante, nem auterações profundas do fígado, que autorizem a referir o caso, em estudo, ao tipo cão, de que temos excelente paradigma, na observação de Dean, adiante registrada, foram assinalados no laudo pericial. Bem ponderados, pois, os dados da necropsopia de A. V., autorizam a conclusão de que a morte se deu por asfixia em consequência da ação do veneno de *Elaps*.



rudo



SOROS  
*Pinheiros*

# Sôros

*Sôros Anti-Diftérico*

*Sôros Anti-Tetânico*

*Sôros Anti-Crotálico*

*Sôros Anti-Botrópico*

*Sôros Anti-Ofídico*

Imune-globulinas ativas, com atividade anti-tóxica e anti-peçonhenta comprovadas.

Sôros purificados por proteólise (digestão péptica) obtendo-se o máximo de rendimento por g de proteína.

Teor de proteínas não excedente a 18 g %.

Absorção fácil com maior penetração na intimidade dos tecidos.

Ausência de reações tóxicas. Menor frequência, menor intensidade de reações séricas.

Têstes de eficácia. Contrôles químico, bacteriológico e de inocuidade rigorosos.

**INSTITUTO PINHEIROS**  
**PRODUTOS TERAPÊUTICOS, S. A.**  
Rua Teodoro Sampaio, 1860 — São Paulo  
End. Tel.: "Bucovacina"



Ainda um acidente ofídico ocasionado por serpente do gênero *Elaps* (sétimo caso) ocorreu nestes últimos dias na Capital Federal.

J. D., com 64 anos de idade, pardo, viuvo e morador à Serra de S. Mateus, foi picado por uma serpente coral na 1.<sup>a</sup> falange do indicador da mão direita quando arrancava do solo algumas plantas rasteiras. O acidente deu-se no dia 15 de janeiro do corrente ano, às 10 horas da manhã aproximadamente. O paciente ao sentir-se picado divisou logo a serpente apanhando-a então com a mão; verificou tratar-se de uma coral pelo seu colorido. Após o acidente caminhou à pé até a sua residência. Diz não ter tido dor no local da picada, e sim dor não muito acentuada no antebraço direito com propagação para a região axilar correspondente.

Aproximadamente às 13 horas do mesmo dia começou a não enxergar bem e a não poder locomover-se; não tinha mais pernas para andar (sic). Pediu para ser transportado para o "Pôsto de Assistência Pública do Meyer" o que foi feito. O transporte do paciente foi feito em cadeira até o local que pôde ser atingido pela ambulância da "Assistência".

Foi transportado para o "Pôsto do Meyer" e dêste último para o "Pôsto Central" onde deu entrada a altas horas do mesmo dia, sendo então nessa ocasião examinado pelo Dr. Jorge Doria que lhe proporcionou e entrada no Hospital de Pronto Socorro.

O distinto colega ao examinar o paciente verificou a queda completa das pálpebras, sialorréia, a saliva escoava-se para fora da boca, estado de torpor muito acentuado, constrição da laringe e faringe. Consciência perfeita; o doente respondia às perguntas que lhe eram feitas.

O acaso proporcionou o ensejo ao Dr. Assad M. Abdenour, que assistira o caso precedente (A. V.), tendo sido mesmo o colega que levava a efeito a traqueotomia, de examinar êste último. Constatou os mesmos sintomas que observara em A. V., ptose palpebral completa, sialorréia, torpor, consciência, e sensação de constrição do laringe e faringe.

Diz o paciente que ao entrar no "Pôsto Central" nada via, não sabendo mesmo se entrara de dia ou de noite (sic). Conta, que sentia nessa acasião a "guela tomada" (sic). A enfermeira de Serviço informa-nos que o mesmo passou agitado, não pôde deglutir a água que lhe dera para beber e que cuspiu com extrema frequência. A papeleta do doente registra haver recebido sôro antielapíneo "Vital Brazil", 250 cc. do sôro glicosado pela via venosa, cardiasol e coramina 1 empôla.

No dia 17, um e nós visitou o paciente para colher os dados necessarios a esta observação, encontrando-o já em perfeitas condições.

Nesta observação, convém salientar a sucessão de sintomas idêntica a que fôra registrada no caso A. V., embora mais lenta e menos grave, o que indica indubitavelmente envenenamento muito menos grave. A terminação pela cura deve ser atribuída de preferência à insuficiência da dose de peçonha inoculada; pois, o tratamento específico foi instituído muito tardiamente, certamente em período em que a morte teria ocorrido, se o paciente tivesse recebido quantidade letal de veneno.

Tão reduzido é o número de casos de acidentes devido a *Elaps* e principalmente tão incompletas as observações registradas acima, que julgamos de grande interesse procurar, na literatura médica, observações feitas na Índia e na Austrália, onde as *Colubridae* venenosas, são abundantes e determinam acidentes, com bem maior freqüência do que entre nós. E' certo que não se trata de serpentes do mesmo gênero. Mas, ainda assim, essas observações constituem excelente elemento de estudo e comparação com o caso em aprêço, pois, se referem a espécies da mesma subfamília a que pertencem nossas *Elaps*, portadoras de veneno do tipo neurotóxico.

As duas observações, que se vão seguir, são particularmente interessantes, por oferecerem sintomatologia muito semelhante ao caso que estudamos.

Bely Ram (1) refere dois casos fatais, devidos à picada da serpente que na Índia é conhecida pelo nome de "Krait", correspondendo à espécie *Bungarus candidus* (var. *coeruleus*) bastante parecida com a nossa coral.

1.º caso — "No dia 1.º de agosto de 1923, Gopal Datt, professor, homem bem educado e inteligente, de 25 anos, chegou ao hospital, às 6 horas da tarde, dizendo que 3 horas antes havia sido mordido por uma serpente, na parte posterior do ombro esquerdo, enquanto dormia profundamente no chão, depois de longa jornada a pé. Ao ser mordido, nada sentiu, a não ser uma pequena picada, que atribuiu a qualquer inseto, até o momento de ser encontrada a serpente, perto do local, embaixo de uma caixa. A serpente que parecia dotada de "capello", não pôde ser capturada, por ter penetrado em um buraco profundo. Durante as 3 primeiras horas, o paciente apresentou poucos sintomas de envenenamento. Mordido, como foi dito anteriormente, às 3 horas da tarde veio a pé para o hospital, fazendo uma caminhada de 5 minutos. Quando foi visto, queixava-se de dor no tórax e na região hipogástrica: tinha pequena ptôsis das pálpebras, queixava-se de não poder engulir a saliva e de ter a visão nublada. Havia pequena incoerência no modo de falar. Não havia paralisia dos braços e pernas. No lugar da picada havia uma pequena mancha roxa, sem corrimento algum, sem reação local. Os sintomas, sendo os de paralisia bulbar, como os da intoxicação por *Colubridae*, injetamos 40 cc. de sôro-peçonhento, na veia do braço direito. Depois de receber a injeção de sôro, o paciente disse sentir a visão do olho direito um pouco mais clara. Os sintomas, entretanto, foram aumentando e às 7 horas, a saliva começou a aparecer, as pálpebras caíram mais, a voz tornou-se ininteligível, de modo que o doente, para explicar o que sentia, precisou escrever. Tinha as mãos trêmulas. Cêrca de uma hora depois da 1.ª injeção, uma 2.ª dose de 400 cc. de sôro foi injetada, desta vez na

veia do braço esquerdo. Os sintomas, entretanto, continuaram aumentando; às 9 horas o paciente estava completamente paralisado da cabeça aos pés, mas ainda consciente, fazendo sinais com as mãos, com os lábios e às vezes por expressão da face. O paciente conservou-se com boa temperatura; às 11 horas notou-se algum suor. — O pulso, entretanto, estava tão bom, como no princípio da intoxicação. Quando lhe pedimos que nos mostrasse a língua, abriu a boca, esforçou-se por obedecer, mas, não conseguiu fazê-la passar além da arcada dentária. As pálpebras estavam fechadas, mas o paciente podia ouvir e entender. Estava agora impossibilitado de fazer sinais com as mãos. Nenhum embaraço, na respiração, foi assinalado. Estremecimentos gerais do corpo ocorreram de vez em quando. Vendo que aparentemente nada havia, para o lado do coração, fui fazer outra coisa e  $\frac{1}{2}$  hora depois, informado de que o doente estava sem pulso, com parada da respiração, voltei, encontrando-o morto.

Não foi permitido o exame do cadáver.

*Pontos que convém notar:* — 1.º) A dor não foi muito intenso, o doente dormiu depois de mordido, só procurando o hospital depois que viu a serpente. O veneno parece ter ficado localizado por 3 horas, como se estivesse nos tecidos, em torno da picada e que o exercício de andar por 5 minutos, foi a causa da sua penetração rápida na circulação. Praticamente falando, os sintomas só se tornaram evidentes, depois de sua chegada ao hospital. 2.º) 80 cc. de soro Kasauli, recentemente preparado, administrado por via venosa, quase imediatamente após os primeiros sintomas, não conseguiram, nem ao menos, atenuar os fenômenos de envenenamento. Nenhum outro tratamento local ou geral foi feito.

2.º caso — Lokmani, menino de 12 anos, estudante, irmão do procedente, acompanhou este último ao hospital, sem se queixar de coisa alguma. (Convém dizer que ambos os irmãos estavam dormindo na mesma cama no chão). Enquanto eu dava injeção no paciente da procedente observação, o menino parecia estar inquieto, queixando-se de dor abdominal. Não tinha dor em qualquer outra parte do corpo, nem apresentava sinal algum indicativo do ponto mordido. Amigos do paciente informaram que, quando a serpente foi vista, o menino dissera ter sentido qualquer coisa atrás de uma das orelhas, não tendo sido, entretanto, encontrados quaisquer sinais. Confesso que não lhe examinei as pernas. Pensei, a princípio, que ele estivesse com medo por causa do acontecido com o irmão; por isso, mandei-o para o leito em observação. No decurso desta, sentiu-se intoxicado, as pálpebras começaram a cair às 9 horas, e a deglutição tornou-se difícil. O menino apresentou, então, todos os sintomas de envenenamento por *Colubridae*; sinais de paralisia bulbar, mais evidentes do que no caso do irmão mais velho. O pulso *conservou-se bom e a respiração tornou-se ofegante e difícil*, a 1 hora da madrugada, mais ou menos, uma hora depois da morte do irmão mais velho. Não tínhamos mais soro; assim, administramos por injeção  $\frac{1}{2}$  gr. de cloreto de cálcio com  $\frac{1}{4}$  gr. de digitalina. A pele estava quente. Sua voz não sofreu alteração, tendo ele pedido que não lhe desse injeção, dizendo que o irmão morrera da que eu lhe ministrara. As duas horas tomou um gole de chá e perdeu a fala. Conservou-se perfeitamente consciente, fazendo sinais aos amigos, para que sentassem ao seu lado. As 3 horas, começou a ter estremecimentos, vindo a falecer às 5, oito horas após o aparecimento dos primeiros sintomas.

*Pontos que convém notar:* — 1.º — Os sintomas no menino seguiram a mesma ordem de seqüência que em seu irmão, mais velho.

2.º — Julgando pela brandura dos primeiros sintomas, em comparação, com a severidade, dos que apresentaram no caso do irmão mais velho, pode-se supor que a quantidade de veneno foi muito maior no 1.º paciente e avaliando, pela demora da manifestação dos sintomas no



menino, conclui-se que êsse foi mordido algum tempo depois do mais velho.

Os dois casos foram comunicados ao Diretor do "Central Research Institute, de Kasauli", o qual amavelmente me comunicou que o Major King fez notar que a ausência de sintomas locais, a presença da dor abdominal e o fato de não haver a paralisia começando nas pernas, eram indícios suficientes para levar a convicção de que a serpente mordedora, nestes dois casos fora uma Krait. Recebendo essa notícia, fiz indagações de um homem que tinha visto a serpente, tendo brincado com a mesma, servindo-se de um pauzinho. Disse-me êle já ter visto muitas *Cobras* (Naja) e que o capelo, nesta serpente, era apenas aparente e não real como na *Cobra*. Êstes dois casos devem, pois, ser considerados fatais por mordeduras de Krait, para a qual o sôro de Kassauli não é antídoto. Daí a explicação de haver falhado o sôro. Os casos de mordedura de Krait são raros e portanto dignos de nota."

O cotejo dêstes dois casos com o que estudamos, é extremamente interessante e digno de nota. Além da fisionomia geral do envenenamento, caracterizada pela evolução rápida, e sucessão dos sintomas, pela agravação dêstes, em consequência da marcha, há ainda a notar a mesma perturbação visual, a mesma hipersecreção salivar, a mesma dificuldade na deglutição, a mesma ptôsis palpebral, a mesma alteração da voz e impossibilidade de articulação da palavra com a conservação da consciência.

Bhasadwaja, A. C. (2) teve ocasião de observar, no hospital e Benarés, um caso de picada de Cobra (Naja), em que registrou sintomas semelhantes ao do caso em aprêço; face cianosada, face, determinando a queda das pálpebras e dos lábios.

Calmette (3), tendo compulsado grande número de observações de envenenamento por *Colubridae* no homem, traça, com mão de mestre, o seguinte quadro, muito instrutivo para o estudo que fazemos.

A mordedura de uma Naja (cobra), mesmo de grande talhe, não é muito dolorosa: é caracterizada, principalmente, pela dormência que sobrevém na parte mordida, se propaga rapidamente a todo o corpo e produz síncope e desfalecimentos. Logo, o ferido experimenta uma sorte de cansaço e sono invencível; as pernas suportam-no com dificuldade; respira dificilmente e a respiração toma o tipo diafragmático.

O sopor e a ansiedade respiratória aumentam pouco a pouco; o pulso, a princípio mais rápido, diminui e enfraquece gradualmente; a bôca se contrai e torna-se bavosa; a língua parece intumescida; as *pálpebras* ficam caídas e depois de alguns bocejos, que se acompanham, muitas vezes, de vômitos alimentares e de emissões involuntárias de urina ou de matérias fecais, a desgraçada vítima cai em coma profundo e morre. As pupilas reagem à impressões luminosas até o último momento e o coração continua a bater, algumas vezes, durante duas horas, depois da parada da respiração.

Tôda esta cena se desenrola em algumas horas, de duas a seis ou sete, raramente em mais tempo".

C. J. Martin (4), notável experimentador inglês, e seu colaborador G. Lamb, descrevem, como tipo de envenenamento por *Colubridae*, a sintomatologia, por êles observada em casos de

intoxicação por picada de *Naja tripudians*, no homem, nos seguintes termos:

"O primeiro sintoma, que aparece, é uma sensação mais ou menos intensa de queimadura no lugar mordido, que se tornã, em seguida, vermelha, sensível e tumefacta. Os sintomas gerais começam cerca de meia hora mais tarde. O paciente sente mal-estar geral, sonolência e fraqueza nas pernas, que aumenta a ponto de impedi-lo de ter-se em pé. Sobrevêm, logo, *salivação abundante, paralisia da língua e do laringe, assim como incapacidade de falar e engulir*. Náuseas e vômitos se produzem frequentemente. A paralisia torna-se geral e completa. O paciente jaz sobre o dorso, incapaz de qualquer movimento voluntário. Os movimentos respiratórios diminuem de número e amplitude; o paciente parece consciente, mas incapaz de se exprimir; o coração bate rápido, mas fortemente. Enfim, a respiração cessa, com ou sem convulsões e o coração pára. Até a parada da respiração, a pupila permanece contraída e reage à luz. Se o paciente sobrevive, aos sintomas de paralisia, seu restabelecimento é completo e rápido. Em alguns casos observam-se hemorragias das mucosas, mas a urina não apresenta albumina".

Em casos de envenenamentos por *Colubridae australianas* encontramos igualmente sintomatologia que elucida a nossa tese. E' assim que Tisdall (H. F.) e Sewel (J. E.) (5) narram um caso de picada de *tiger snake* (*Notechis scutatus* ou *Hoptocephalus curtus*):

F. S. de 43 anos, pesando 72 quilos. Deu entrada no hospital, após 24 horas do acidente tendo sido picado duas vezes consecutivas, na superfície dorsal do dedo médio da mão direita. Aplicou ligadura na base do dedo, fez escarificação e sucção no local da picada. Após a entrada no hospital vomitou duas vezes a noite. Apresentou dor no braço, correspondente à picada, com irradiação para a axila; cefaléia. No dia seguinte apresentou fraqueza muscular dos membros inferiores, instabilidade, turvação da vista, ptosis palpebral bilateral. Tinha dificuldade em abrir a boca e colocar a língua para fora das arcadas dentárias. Apresentou um estado de "torpor" e disartria. Pupilas dilatadas, fraqueza muscular e incoordenação motora. Não havia comprometimento da sensibilidade, nem qualquer paresia. Não havia outros sinais neurológicos. O exame da urina revelou a presença de albumina, raras hematias e muitas células epiteliais".

Lee H. H.) (6) descreve outro caso de picada por *Colubridae australiana* — a "black snake" (*Pseudechis porphyricus*), com sintomatologia idêntica à anterior.

Si da observação do envenenamento, no homem, passamos a experimentação nos animais, com o veneno de *Colubridae*, vemos que, com as variantes naturais, ligadas a posologia e origem da peçonha, via de penetração do veneno e a espécie sobre que se experimenta, o quadro geral é o mesmo do observado em acidente natural.

Calmette, em sua monumental obra citada anteriormente, registra, nos seguintes termos, os resultados da experimentação no macaco, com o veneno de Cobra (*Naja tripudians*):

"No macaco, o primeiro sinal aparente da absorção do veneno de *Naja*, ou de outra qualquer espécie de *Colubridae*, é uma sorte de cansaço

geral; depois as pálpebras se fecham a meio. O animal parece procurar um lugar favorável para repousar; levanta-se em seguida; anda com esforço aos pulos; seus membros suportam-no com dificuldade. Logo é tomado de náuseas, vômitos e dispnéia; apoia a cabeça contra o solo, levanta-a, em seguida, procurando aspirar o ar, leva as mãos à boca, como para arrancar um corpo estranho do faringe. Vacila sobre seus membros, deita-se sobre o lado, a face contra o solo. A ptôsis se acentua e a asfixia completa sobrevém logo. O coração continua a bater, durante algum tempo, depois da parada da respiração, detendo-se em diástole.

A rigidez cadavérica sobrevém muito rapidamente e persiste por muito tempo, mesmo depois do começo da putrefação. Durante os últimos momentos de vida, a pupila permanece muito impressionável; o animal parece conservar intacta a sensibilidade à dor e ao ouvido. A excitabilidade elétrica dos músculos da face persiste, mas a dos membros e do tronco desaparece quase por completo. A aplicação de correntes voltafarádicas, na nuca e no diafragma, não provoca movimento algum respiratório, quando a asfixia começa a manifestar-se. Os esfíncteres da bexiga e do ânus se relaxam depois de alguns espasmos, que provocam, frequentemente, no macho, a ejaculação do esperma. A urina e fezes se escapam.

Pela necropsopia, encontra-se um pouco de oedema hemorrágico, no ponto inoculado, hiperemia de tôdas as vísceras, principalmente do fígado e do baço, muitas vezes pequenas manchas hemorrágicas na superfície destes órgãos, do intestino e dos rins. As membranas serosas, principalmente as meningeas, o endocárdio, as pleuras e o peritônio, apresentam equimoses; os pulmões são semeados de pequenos infarctus, tanto mais numerosos quanto mais lenta é a intoxicação. O sangue fica fluido e hemolizado.

Kellaway (C. H.) (7) faz estudos experimentais com o veneno de "*Notechis scutatus*", empregando para isso vários animais — cavalos, macacos, gatos, coelhos, cobaios e camundongos.

#### QUADRO I EXPERIÊNCIAS EM CAVALOS

Pêso	Sexo	Idade	Dose miligr. por quilo	Resultado
450	F.	10 anos	0,022	Paralisia após 6 horas e 20' e morte em 12 horas e 55'.
273	M.	25 anos	0,011	Paralisia após 16 horas e 10' e morte em 28 horas e 56'.
315	M.	incerta	0,005	Paralisia em 19 horas e 19' e morte em 50 horas e 20'.

Os sintomas apresentados pelos animais foram idênticos. Após algumas horas, acentuada dificuldade na respiração se manifestou, fazendo trabalhar os músculos abdominais e os "*alaenasi*". Na égua, ocorreu hemorragia vaginal. No período final, verificou-se paresia, primeiro, dos membros anteriores, depois dos posteriores, paresia dos músculos do pescoço e tórax.

*Necropsia:* Focos hemorrágicos múltiplos nos pulmões e congestão hipostática dos mesmos órgãos. Hemorragias petequiais no pericárdio, peritônio, intestino delgado e útero.

No 2.º animal, as hemorragias foram mais pronunciadas nos pulmões, omentum, supra-renais e rim.

No 3.º animal, as lesões foram idênticas: hemorragias dos pulmões, supra-renais, rim e pâncreas. O fígado apresentou-se congesto, em todos os casos. *A morte dos animais foi devido à neurotoxina, embora as hemorragias fôsem a feição predominante das necropsias.*

## QUADRO II

## EXPERIÊNCIAS EM MACACOS (RHESUS)

<i>Pêso</i>	<i>Dose miligr. por quilo</i>	<i>Resultado</i>
3,51	0,10 por quilo	Morte em 6 ½ horas.
2,63	0,05 por quilo	Morte em 21 horas e 25 minutos
3,25	0,02 por quilo	Morte em 70 horas

*Sintomas:* Ptôsis bilateral precoce das pálpebras e cianose. Marcha titubeante, *como um homem ébrio.*

No primeiro animal, observou-se ptôsis e cianose, logo dentro de duas horas; após verificou-se paralisia dos membros anteriores e posteriores. Houve *dispnéia* logo no período inicial.

No 2.º animal observou-se ptôsis em 7 horas. Paresia e ataxia, após 12 horas e paralisia em 18 horas.

No 3.º animal sintomas análogos.

*Necropsia:* Em todos os animais a morte resultou, aparentemente, da paralisia da respiração; o coração ainda batia após a parada da respiração. A excitação do nervo frênico, logo após a parada dos movimentos respiratórios ainda deu lugar a contrações do diafragma. O sangue era fluido. O tempo de coagulação foi para o primeiro caso de 8 ½ minutos. Para o 3.º de 6 minutos. O do 2.º não coagulou em 1 hora e 40'. Pequenas áreas hemorrágicas nos pulmões. Brônquio direito cheio de sangue, assim como o estômago, boca e esôfago. Alças do intestino delgado congestas. Congestão do fígado e baço. Congestão da superfície da córtex cerebral. Em um dos macacos verificou-se urina de cor avermelhada na bexiga; o exame da mesma não revelou hematias (hemoglobinúria).

Seguem-se experiências do mesmo autor sobre outras espécies animais, às quais nos dispensamos de consignar, porque as que resumimos acima são suficientemente elucidativas. Kellaway (C.H.) (8) fez ainda interessantes experimentos com o veneno de outra espécie de *Colubridae australiana* — a *black snake* (*Pseudechis porphyricus*), tendo verificado que a intoxicação determinada por esta espécie, é de fundo neurotóxico, diminuindo os reflexos do sistema central e causando a morte por parada dos movimentos respiratórios.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS COM VENENO DE ELAPS

A dificuldade de obtenção do veneno de *Elaps* explica a deficiência de trabalhos sobre esta espécie de peçonha. As experiências, que vamos passar em revista, foram realizadas, algumas delas por um de nós a cerca de 20 anos passados, com a peçonha de *Elaps frontalis* e *Elaps corallinus*.

Completando as antigas experiências trabalhamos com o veneno de *Elaps lemniscatus*.

Nos primeiros estudos, foi consignado que o veneno elapíneo era de absorção extremamente rápida, não determinando reação local; que injectado, subcutaneamente, no coelho ou no cobaio, determinava nestes animais, dor intensa; que possuía ação reflexa muito pronunciada, sobre as glândulas, determinando salivação abundante, hipertensão nasal, lacrimejamento e diarreia; que possuía pronunciada ação sobre o aparelho visual determinando cegueira parcial, tremor, fadiga muscular e paralisia.

E' do livro "Defesa contra o ofidismo" (9), a seguinte experiência feita com o veneno de *Elaps frontalis*: Cão pesando 7kg,5 recebe, por injeção intramuscular, 11 miligrs. e 2 décimos de veneno, na face externa da perna, esquerda, na união do terço inferior com o terço médio, às 9 h. 23 m. da manhã. Vinte minutos depois da injeção, inquietude, latidos denunciando dor intensa; as 10 horas e 15 minutos, salivação, cegueira, dejeções sanguinolentas, pupilas dilatadas, tremor geral, fadiga muscular. Às 11 horas 50 m. cegueira completa. Às 12 h. e 30 m. paresia; o animal se esforça inutilmente por andar. À 1 hora lacrimejamento; a 1 h. e 30 m. movimento convulsivo dos membros. Às 2 horas, paralisia completa. Morte no mesmo dia às 7 h. 16 m. da tarde.

*Necropsia*: — Ausência completa de oedema ou de qualquer lesão indicativa de reação local, no ponto de inoculação do veneno. Órgãos torácicos e abdominais normais, aparentemente, à exceção do pulmão direito, em que havia manchas hipostáticas; não havia hemorragia, na cavidade estomacal, no intestino delgado, nem no grosso intestino; urina, albuminosa; duramáter, extremamente congesta; pai-máter, igualmente congesta e com pontos hemorrágicos; medula alongada congesta e bem assim seus envoltórios.

Em recentes experiências, cujo relatório daremos a seguir, empregamos os venenos e *Elaps fontais* e de *Elaps lemniscatus*, únicos de que possuímos pequenissima provisão. Experimentamos sobre macacos, coelhos, cobaios, rãs e serpentes tendo utilizado para mais de 40 animais.



Em linhas gerais, estes experimentos feitos em muito maior escala e sobre maior número de espécies, confirmaram os anteriores, trazendo, entretanto, a vantagem de maior documentação técnica, que nos permitiu analisar e interpretar, com maior segurança, a ação do veneno elapíneo, completando e corrigindo o que fôra observado anteriormente. E' assim que a dor, considerada fenômeno constante, nas experiências anteriores, talvez por serem feitas em menor escala, mostrou-se irregular e menos constante nesta nova série. Esta discordância aparente parece explicável, pela variação do ponto de inoculação. Verificamos que a ação dominante desta peçonha é sobre o sistema nervoso, emprestando-lhe a característica do tipo neurotóxico, comum ao veneno de tôdas as *Colubridae*. Apesar de coagulante *in vitro*, diminui a coagulação sanguínea *in vivo*, e tem ação congestiva sobre todos os órgãos, principalmente sobre o sistema nervoso e sobre os rins. Pode penetrar pelas mucosas, principalmente pelas narinas e pela via traqueal. Por via venosa, é dotado de ação quasi instantânea, mas por via hipodérmica ou intramuscular é igualmente dotado de poder de penetração extremamente rápida. Quando injetado nas extremidades dos membros ou em qualquer ponto bastante inervado, embora distante do centro, age mais rapidamente e com maior severidade, do que quando é injectado em região menos ricas, em filetes nervosos. Por ação reflexa, determina hiperemia dos vasos periféricos, bem apreciável na orelha do coelho e do cobaio, e hipersecreção glandular, notável principalmente no que diz respeito às glândulas salivares. A ação paralisante se exerce de modo progressivo e relativamente lento, a partir da região vizinha ao ponto de inoculação, estendendo-se a todo o corpo. A morte sobrevém por asfixia, como consequência da paralisia dos movimentos respiratórios. Nesse momento, o centro circulatório ainda funciona. A parada da respiração não é consecutiva à paralisia bulbar, como querem alguns autores, explicando o mecanismo da ação do veneno de outras *Colubridae*. E' explicável pela ação paralisante sobre as terminações periféricas os nervos motores. Assim pensam Bruton, Fayer, Ragazoti e Arthus. Este último autor justifica esta interpretação, pelos seguintes fatos que as nossas experiências confirmam plenamente:

- 1.º — “A medida que as contrações diafragmáticas se enfraquecem, os músculos da respiração, dispnéia, entram em jôgo, sendo de notar que a dispnéia é o índice do exagêro da “excitação do centro respiratório e não de uma diminuição de sua excitabilidade.
- 2.º — “Quando as contrações do diafragma e dos músculos “torácicos cessam, o animal, em experiência, apresenta “ainda diversos movimentos respiratórios da face, extre-

"mamente profundos. Este fato está em desacôrdo com a hipótese de uma paralisia do centro respiratório.

- 3.º — "A respiração artificial praticada no animal intoxicado pelo veneno de *Cobra* (*Naja*), assegura a sobrevivência do coração como na curarização".

Corroborando a ação curarizante dos venenos neurotóxicos, conseguimos documentação com os seguintes fatos experimentais:

a) Em duas serpentes, injeta-se a mesma dose de veneno elapíneo; na primeira, a injeção é feita no têrço anterior da região dorsal anterior, e na segunda, na união do têrço posterior com o têrço médio da mesma região; observa-se, então, que os fenômenos paralíticos sobrevêm, primeiro, na parte anterior do primeiro animal, sendo o contrário, no segundo em que a paralisia aparece, primeiro, na parte posterior. O fato é bem apreciável na serpente, porque, no primeiro caso, excitada, move bem a parte posterior, enquanto que a anterior fica inerte ou move-se, com muita dificuldade, ao passo que, no segundo caso, é a parte posterior que permanece sem ação, quando a parte anterior está ainda em atividade quase normal, podendo defender-se mordendo.

b) Repetimos a mesma experiência em duas rãs, observando fatos análogos: paralisia, processando-se, mais rapidamente, na parte anterior ou na posterior, conforme a injeção era anterior ou posterior.

O veneno de *Elaps* é coadjuvante *in vitro*, entretanto, em tôdas as experiências, *in vivo*, verificamos diminuição da coagulabilidade do sangue, que se apresentava, *post mortem*, completamente fluido, como no caso em estudo. Este fato, aparentemente contraditório, pode ser explicado pela formação de antitrombina, em certos órgãos internos, especialmente no fígado e pulmões.

Variando as doses de veneno, conseguimos produzir, por via subcutânea ou intramuscular, os mais variados tipos de intoxicação, desde os de marcha lenta, até os que evoluíam, com extrema rapidez, determinando a morte dentro de poucos minutos.

Para documentação do que acima ficou dito diremos a seguir o protocolo de algumas de nossas experiências.

#### EXPERIÊNCIAS EM SAGÜIS (*Hapale jacchus*)

Exp. n.º 1 — Veneno de *Elaps frontalis* — 8 miligr., de veneno sêco dissolvido em 1 cc. de soluto salino. Inoculação pela via intramuscular na face interna da coxa direita de um sagüi, *Hapale jacchus*, pesando duzentas e poucas gramas: observou-se o seguinte:

Em 2 minutos vômitos.

Em 7 minutos — respiração acelerada.

Em 15 minutos — o animal esfrega com insistência os olhos e dá demonstração de perturbação visual, não procurando defender-se à aproximação de objetos.

Em 25 minutos — Pupilas contraídas. Começa a mover-se com dificuldade, arrastando os membros inferiores.

Em 35 minutos — Emissão pela vagina e reto de líquido sanguinolento. Não consegue levantar-se sobre os membros inferiores. Respiração ofegante. Procura manter-se sentado com a cabeça entre as mãos. O membro em que foi feita a inoculação do veneno está paralisado.

Em 45 minutos — O animal deita-se em decúbito dorsal, apresentando sinais evidentes de dificuldade da respiração. O número de respirações iminui, progressivamente, de 90, que eram a princípio, para 28 na fase préagônica.

Em 60 minutos — Pupilas dilatadas, atonia das pálpebras. hemorragia gengival. Ausência de reflexo palpebral. Respiração estertorosa.

Em 70 minutos — Morte.

Necropsia — Oedema hemorrágico no ponto a inoculação *Vasos mesentéricos* túrgidos. Sangue fluido. *Baço* congesto. Congestão intensa dos rins, dando pelo corte escoamento a grande quantidade de sangue fluido. *Fígado* de cor e aspecto normais. *Estômago* cheio de líquido espumoso, congesto. *Intestino* contendo fezes; nota-se bem a coloração sanguínea da mucosa. A não ser o fígado, tôdas as vísceras abdominais se apresentam congestas. *Pulmão* congesto. No *coração* viam-se nítidas contrações auriculares, apesar de passados 15 minutos de verificada a morte. Sangue fluido nas cavidades ventriculares. Congestão dos *vasos meningeos* e *cerebrais*. *Bulbo* de aspecto normal. *Cerebelo* com os vasos túrgidos.

Exp. n.º 2 — Veneno de *Elaps lemniscatus* — 1 miligrama de veneno em 1 cc. de soluto salino. Inoculação na palma da mão esquerda de um sagüi, *Hapale jacchus*, pesando 250 gramas. Observou-se a seguinte sintomatologia:

Em 15 minutos — Contração pupilar, sacode a cabeça esfrega os olhos; deglute constantemente a saliva; procura ocultar a cabeça com as mãos.

Em 30 minutos — O animal deita-se e respira com dificuldade. Fotofobia, completa prostração, deixa-se pegar sem reagir. Reflexo palpebral abolido. Marcha aos saltos, com a cabeça recurvada, que a cada salto bate de encontro ao solo.

Em 60 minutos — Os movimentos respiratórios são agora lentos e profundos. Já não consegue levantar-se. Atonia das pálpebras. O número de movimentos respiratórios diminui progressivamente.

Em 120 minutos — Paralisia completa das pálpebras. Esteriores — 15 movimentos respiratórios por minuto.

Em 168 minutos — Parada da respiração. O coração continua a bater durante 6 minutos depois da parada da respiração.

Este fato foi verificado com o auxílio de um estilete implantado no miocárdio.

Necropsia — *Bexiga* contendo urina hemoglobinúrica. *Rins* extremamente congestos. *Cápsula supra-renal* de aspecto normal. *Intestino* ligeiramente congesto. *Vasos do mesentério* túrgidos. *Baço* muito congesto. *Pâncreas* de aspecto normal. *Estômago* cheio de muco (saliva), com as paredes de cor rósea. *Fígado*, extremamente congesto, dando, pelo corte escoamento a sangue fluido. *Pulmão* de aspecto congesto.

*Centros nervosos*: Dura-máter com os vasos congestos, assim como a córtex cerebral, que se apresenta de cor rósea. Cerebelo e bulbo com os vasos muito congestos.

No ponto da inoculação não houve reação local.

Exp. n.º 3 — Veneno de *Elaps lemniscatus* — Uma gôta de solução concentrada de veneno, calculadamente 15 miligrs. foi inoculada por picada na palma da mão direita de um *Hapale jacchus*, de 250 gramas aproximadamente. Observou-se o seguinte:

Em 5 minutos — Salivação abundante, e acompanhada e seguida de vômitos repetidos de alimentos e saliva espumosa.

Em 15 minutos — Forte dispnéia. O animal deita-se de lado. Reflexo palpebral ausente.

Em 18 minutos — Convulsões seguida de morte.

Necropsia — *Fígado* — Muito congesto, dando, pelo corte, escoamento a sangue escuro. *Baço* — Congesto, notando-se dois pontos hemorrágicos na sua superfície. *Rim* congesto; pela secção, escoamento de sangue escuro. *Estômago* — Com a mucosa rósea. O seu interior está cheio de mucosidade. — *Pulmões* — Congestão generalizada. Pela secção dos vasos do pescoço escoam-se sangue escuro. *Cerebelo* — Vasos da dura-máter fortemente hiperemiados, assim como os da córtex cerebral. *Cerebelo e bulbo* — Congestos na superfície.

ESTUDO ANATOMO-PATOLÓGICO REALIZADO EM VISCERAS DE "SAGÜIS" INOCULADOS COM VENENO DE SERPENTE DO GÊNERO "ELAPS"; EXPERIÊNCIAS  
N.º 1, N.º 2 E N.º 3 (\*)

O exame dos cortes foi feito com material fixado em formol a 10%, incluído em parafina e corado pela hematoxylina eosina.

**Sagüi n.º 1 — Pulmão** — Excessivamente congestionado, vasos sanguíneos muito dilatados e cheios de sangue. Capilares alveolares muito dilatados, mas não rompidos; essa dilatação dá a impressão de que os septos alveolares estão espessados, não se tratando realmente de uma hiperplasia do esqueleto da sua parede. O interior dos alvéolos em geral vazios, alguns apresentando massas de leucócitos polinucleares que também se encontram em grande quantidade na parede alveolar. (Ver microfot.).

**Baço** — Excessivamente hemorrágico apresentando grande quantidade de pigmentos originários da desintegração dos glóbulos vermelhos. Corpúsculos de Malpighi ligeiramente hipertrofiados. Cápsula e traves levemente espessadas. (Ver microfot.).

**Sagüi n.º 2 — Pulmão** — Aspecto idêntico ao Sagü n.º 1.

**Cerebro** — Congestão — principalmente na pia-mãre. Na substância cinzenta verifica-se dilatação vascular com retração e destruição do endotélio vascular. (Ver, microfot.).

**Cerebelo** — Congestão e dilatação vascular mais intensa nos septos, em alguns pontos essa congestão se manifesta até na região granulosa. (Ver microfot.).

**Intestino** — Em ambas as porções do tubo digestivo, apresenta-se o mesmo fortemente congestionado, principalmente na sub-mucosa, na qual verifica-se pontos hemorrágicos.

**Rim** — Congestão intensa, aspecto idêntico ao do sagüi n.º 3.

**Sagüi n.º 3 — Pulmão** — Congestão mais intensa do que o n.º 1 — vasos dilatados e cheios de sangue. Em alguns pontos os alvéolos apresentam-se cheios de uma substância granulosa, corada em róseo pela eosina, indicando um edema pulmonar circunscripto. (Ver microfot.).

**Rim** — Cogestão intensa, vasos dilatados e cheios de sangue, comprimindo os tubos uriníferos. Glomérulos cheios, com

\* Consignamos os nossos agradecimentos ao Dr. Dorival C. Penteadó pelo auxílio que nos prestou na documentação histo-patológica.



os capilares dilatados. Ligeira exsudação oedematosa no espaço de Bowman. A congestão é mais pronunciada na região medular. (Ver microfot.).

**Fígado** — Células vacuoladas. Forte congestão com dilatação vascular com compressão das traves hepáticas. Células hepáticas apresentando um comêço de tumefação turva, protoplasma granuloso e claro com conservação do núcleo. Pequena infiltração celular nas proximidades do espaço porta. (Ver microfot.).

**Coração** — Congestão — Vasos dilatados cheios de sangue; cavidade completamente cheia de coágulos sanguíneos.

Nas experiências, que vimos de relatar, reproduzimos diferentes tipos de envenenamento em espécie animal, próxima do homem. Conseguimos, em um caso (n.º 3) de evolução extremamente rápida, determinar a morte por simples picada na mão, em 18 minutos, demonstrando assim a violência e rapidez da ação desta espécie de peçonha. Nos outros dois casos podemos apreciar, detalhadamente, a sintomatologia e as lesões anátomo-patológicas, em tudo comparável ao que foi registrado na observação do caso em estudo.

### EXPERIÊNCIAS EM COELHOS

Exp. n.º 4 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, pela via intradérmica no coelho.

Meia gôta e soluto a 30%, aplicada na face dorsal de uma das orelhas escarificadas.

Minutos após dispnéia intensa, olhos semi-cerrados. Morte em 12 horas.

Exp. n.º 5 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, por via subcutânea, em coelho, pesando 1450 gramas. Inoculação de 1 miligrama de veneno na orelha direita. Face dorsal.

Verificou-se que o sangue coagulava em 3 minutos antes da inoculação de veneno. (Prova pela técnica dos tubos capilares).

Em 15 minutos — Cansaço muscular. Edema da orelha no ponto de inoculação. Respiração muito difícil. Hiperemia notável dos vasos de ambas as orelhas. Coagulação sanguínea em 12 minutos.

Em 40 minutos — Salivação abundante, grande dispnéia. Respiração ofegante. Coagulação sanguínea em 7 minutos.

Em 58 minutos — Morte.

## EXPERIÊNCIAS EM COBAIOS

Exp. n.º 6 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, pela via intra-dérmica em cobaio de 610 gramas. Inoculação no derma de uma das patas anteriores, na dose de  $\frac{1}{2}$  miligrama.

Em 10 minutos — Tremores, agitação, salivação, movimentos de deglutição, tosse, etc.

Em 20 minutos — Paresia, diminuição do reflexo pupilar, grande cansaço muscular, dispnéia.

Em 30 minutos — Acentuam-se os tremores, a salivação, e os movimentos de deglutição. O animal abre a boca respirando com grande dificuldade.

Em 49 minutos — Respiração estertorosa. — Morte.

Exp. n.º 7 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, pela via intramuscular em cobaio. Inoculação de uma gôta da solução a 30%, em uma das coxas.

Em 10 minutos — Respiração acelerada e ofegante, dispnéia intensa.

Em 14 minutos — Parada da respiração e morte.

Dois minutos após a parada da respiração o coração bate francamente.

Necropsia — Bexiga cheia de urina de cor citrina. Intestino e estômago de aspecto quase normal. Baço, fígado e rins extremamente congestos. Cápsulas supra-renais e pâncreas de aspecto normal. Vasos do mesentério congesto. Outros órgãos de aspecto quase normal.

Exp. n.º 8 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, por inoculação hipodérmica em 6 cobaios na dose de  $\frac{1}{2}$  miligrama por animal. Em três deles a inoculação foi feita na face interna da coxa e nos outros três, na face anterior do tórax. Os três primeiros apresentaram mais rapidamente fenômenos de envenenamento, vindo a sucumbir cerca de duas horas antes que os cobaios do 2.º grupo.

## EXPERIÊNCIAS EM CAMUNDONGOS

Exp. n.º 9 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, por inoculação hipodérmica em 6 camundongos brancos na dose de 2/10 de miligrama. Três dos camundongos receberam a inoculação na cauda ou na raiz desta, três outros na parte anterior do tórax. Os camundongos do 2.º grupo, isto é, os que receberam a inoculação no tórax, resistiram por mais tempo à ação do veneno.

## EXPERIÊNCIAS EM POMBOS

Exp. n.º 10 — Peçonha de *Elaps lemniscatus*, pela via intramuscular, no pombo.

Inoculação de  $\frac{1}{2}$  miligrama de veneno no músculo peitoral.

Em 10 minutos — Sacode a cabeça, como para afastar um corpo estranho do bico. Lacrimejamento. Vômitos.

Em 30 minutos — Vômitos repetidos. O animal fecha os olhos e abre o bico, para respirar melhor. Já não tenta voar.

Em 80 minutos. — Acentua-se a dispnéia. Marcha trôpega. Paralisia da pálpebra. Incordenação catora. Grande esforço para respirar.

Em 90 minutos — Deita-se sobre o peito, abrindo de quando em quando o bico com grande esforço. Pálpebras semi-cerradas. Estertores. Debate-se em convulsões. Morte.

Necropsia — Congestão de todos os órgãos internos, especialmente dos rins, do cérebro e do cerebelo, congestão está acompanhada, nestes dois últimos órgãos de pontilhados hemorrágicos.

## EXPERIÊNCIAS EM SERPENTES

Exp. n.º 11 — Em grande número de serpentes venenosas e não venenosas tivemos ocasião de ensaiar a ação de veneno elapíneo, tanto por via parenteral como por via traqueal.

Pela primeira via conseguimos determinar a morte tanto mais rapidamente, quanto mais forte era a dose de peçonha. Assim, variando esta de 1 a 20 miligrs. tivemos sobrevivência desde alguns dias até alguns minutos. Algumas espécies nos pareceram mais sensíveis do que outras. Um grande exemplar de *L. jaracuçú sucumbiu* em 10 minutos à dose de 12 miligrs. de veneno. Com o veneno das *Crotalinae*, não se consegue esse resultado, pois, as serpentes de quaisquer espécies lhe são muito resistentes, sendo necessária quantidade notável de veneno para determinar a morte a qualquer serpente e ainda assim em prazo muito longo.

A dispnéia, notável na serpente, sob a ação do veneno de *Elaps*, é facilmente observada em virtude da abertura traqueal achar-se colocada quase ao nível do rebordo da maxila inferior.

## EXPERIÊNCIA EM RÃS

Exp. n.º 12 — As rãs são igualmente sensíveis ao veneno de *Elaps*. Quando o veneno é inoculado, na pata posterior ou na coxa os fenômenos de paralisia começam pelos membros posteriores; quando é inoculado na parte anterior do corpo a para-



*Amino-acetato de alumínio*



*Novatropina*



*Fenobarbital*



**ALUTROPIN**



UMA ULCERA GASTRICA ENTRE  
DOIS ATAQUES DECISIVOS

**HISTAVIT**



*Procaina*

*Novatropina*

*Vitamina C*

*Histidina*

LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.

Rua Tamandaré, 376 — Fone, 6-4572

SÃO PAULO

**ALERGO-FILINAL** 

UM ANTI-HISTAMINICO  
POTENCIALIZADO  
E  
MELHOR TOLERADO

INDICAÇÕES:

Eczemas, urticárias, febre do feno, edema angio-neurótico, alergias alimentares, hipersensibilidade medicamentosa, doença do soro, asma, vômitos incoercíveis da gravidez, enjões de viagem, resfriados comuns.

**ALERGO-FILINAL** 



**LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.**

Rua Tamandaré, 376 — Fone, 6-4572  
SÃO PAULO



lisia se manifesta primeiro nos membros anteriores. Na rã observa-se a contração pupilar e paralisia das palpebras.

Em várias rãs fizemos a seguinte experiência. Em duas delas isolamos o ciático ao nível de uma das coxas, apertando, em laço constritor todos os outros tecidos com o fim de impedir a absorção do veneno por outra qualquer via a não ser o ciático. Em duas outras, isolamos o ciático e seccionamo-lo na mesma região, deixando intatos os outros tecidos.

Nos músculos da perna, fizemos em todos os animais a injeção de 5 miligrs. de veneno de *Elaps*, tendo feito igual inoculação em duas outras rãs, não preparadas, tomadas como testemunhas. O resultado desta experiência foi que morreram as rãs que tinham o nervo ciático seccionado ao mesmo tempo das testemunhas enquanto que as que tinham o ciático apenas isolado, com os tecidos comprimidos dentro do laço constritor apresentaram apenas ligeiros sintomas de envenenamento.

Em muitas outras experiências estudamos a ação do veneno elapíneo aplicado nas mucosas ocular, nasal e traqueal.

Por aplicação na mucosa ocular no coelho, observamos sintomas de envenenamento, quer locais, quer gerais, sem contudo determinar a morte.

Por instilação nas narinas do cobaio, observamos a sintomatologia habitual, seguida de morte mais ou menos rápida conforme a dose de veneno. Por instilação, nas narinas do coelho, tivemos fenômenos graves de envenenamento, com restabelecimento do animal.

Por via traqueal, em várias espécies de serpentes, entre as quais uma caninana (*Spilotes pulatus*), duas cipós (*Herpetodrias*) e várias jararacas, observamos fenômenos graves de envenenamento, caracterizados principalmente por dispnéia, seguidos de morte.

No grande número de envenenamento determinados experimentalmente, relatados, resumidamente, neste trabalho, devemos salientar que há sintomas comuns a todos êles, variando embora de intensidade, conforme as circunstâncias experimentais. Parece-nos, agora, oportuno chamar a atenção para os que tendo sido constantemente registrados na grande série experimental, o foram igualmente no caso em estudo.

Se depois da sintomatologia, compararmos as lesões anátomo-patológicas dos animais mortos experimentalmente, com as que foram consignadas no laudo pericial da necropsopia de A. V., verificamos que elas são perfeitamente idênticas, não deixando a mais leve dúvida sobre a causa da morte daquele malogrado jovem.

Com êsse objectivo, organizamos o seguinte quadro sinóptico:

## QUADRO III

COMPARAÇÃO DOS SINTOMAS DE ENVENENAMENTO EXPERIMENTAL  
COM OS QUE FORAM OBSERVADOS NO CASO DE A. V.

<i>Sintomas registrados experimentalmente, pela ação do veneno elapíneo</i>	<i>Sintomas observados no caso de A. V. Acidente por picada de Elaps.</i>
1.º) Perturbação visual em quase todos os animais.	Observada antes e depois da aplicação do sôro.
2.º) Queda das pálpebras (constante).	Observada antes e depois da aplicação do sôro.
3.º) Cansaço muscular (constante).	Observado uma hora depois.
4.º) Vaso-dilatação periférica (coelho e cobaia).	Cianose da face.
5.º) Perturbação da marcha (sagüi e pombo).	Observada uma hora após o acidente.
6.º) Salivação abundante em grande número de animais.	Observada desde o início.
7.º) Espasmo da glote (visível na serpente).	Perturbação da fonação.
8.º) Dispnéia na fase adiantada.	Observada na fase adiantada.
9.º) Fenômenos de paralisia progressiva.	Presente na observação do caso.
10.º) Parada dos movimentos da respiração antes da parada dos batimentos cardíacos.	Observada, segundo o testemunho de ilustre clínico.
11.º) Morte, por asfixia, em todos os casos.	Morte por asfixia, segundo o testemunho clínico e o laudo pericial.

Se depois da sintomatologia, compararmos as lesões anatomopatológicas dos animais mortos experimentalmente, com as que foram consignadas no laudo pericial da necroscopia de A. V., verificamos que elas são perfeitamente idênticas, não deixando a mais leve dúvida sobre a causa da morte daquele malogrado jovem.

Concluimos, pois, que A. V., picado por uma serpente do gênero *Elaps*, tendo apresentado todos os sintomas e lesões que se observam experimentalmente por envenenamento de tipo elapíneo, sucumbiu à ação desta peçonha, não havendo necessidade de se invocar outra causa para explicar o desenlace fatal do acidente.

*Porque falhou o sôro.* — Uma explicação torna-se aqui necessária. A. V. fôra tratado, uma hora após o acidente, por sôro antielapíneo, preparado no Instituto Vital Brazil, dosando 0,8 miligr. de veneno de *E. lemniscatus* e 0,5 de v. de *E. frontalis*, por c. c. Porque razão não colheu resultado do tratamento?

Em primeiro lugar, é preciso ter em consideração que o caso, em questão, foi particularmente severo, evoluindo com uma rapidez pouco vulgar em acidente natural, o que indicava um socorro mais pronto. Depois, o paciente tendo percorrido, a pé,

uma distância não pequena, até o lugar onde veio procurar socorro, teve agravada as condições do envenenamento, pelos movimentos que aumentaram consideravelmente a rapidez da penetração da peçonha.

Convém notar além disso, sendo esta a razão principal, que o sôro empregado não era específico, pois, segundo fomos informados a serpente mordedora foi uma *E. corallinus*, enquanto o nosso sôro fôra obtido pela imunização contra o veneno de duas outras espécies de *Elaps*.

*Qual a razão de não haver ainda sôro antielapíneo polivalente.* — Porque razão não possuímos ainda sôro suficientemente ativo contra o envenenamento de tôdas as corais brasileira?

A causa única está na dificuldade, para não dizer na impossibilidade, em se obter a matéria prima, isto é, — a peçonha na quantidade e na qualidade requeridas.

O número de corais venenosas, consignadas para a região brasileira, é de 12 espécies. Pois, destas, apenas um número limitado tem passado pelos laboratórios especializados. São serpentes que dão pequena quantidade de veneno, de difícil extração. Ora, para imunização de um cavalo até o ponto de produção de sôro esterilizável na prática são necessários, em média, 4 gramas de veneno sêco ou sejam 4000 miligramas. Admitindo-se que cada coral possa dar duas gotas de veneno e sabendo-se que cada gota corresponde a 15 miligramas de veneno sêco chega-se à conclusão de que precisaríamos de 133 serpentes, para imunizar um único animal, sem falar na quantidade de peçonha indispensável, para a manutenção do estado imunitário.

Por êstes dados pode-se compreender a razão da insuficiência dos nossos sôros antielapíneos.

### CHOQUE ANTIFILACTICO

Poucos assuntos referentes a biologia têm sido tratados com o mesmo ardor e entusiasmo dos delicados ao estudo da *anafilaxia*. Divisada pela primeira vez pelo prof. Richet, que estabeleceu sua base fundamental nos estudos sôbre as actíneas em 1902, estudada por Arthus, que, em 1903, demonstrou a sensibilização de coelhos em relação ao sôro de cavalo, foi ainda objeto de pesquisas notáveis por parte de Pirquet, Schick, Otto, Rosenau e Anderson, Besredka, Nicolle, Doerr, Krauss e Biedl. Friedberger, Coca, Lumière, Dale, Arloing e Langeron, Fried e Ebert e muitos outros.

Sem pretender nomear o volume de trabalhos, que se têm publicado sôbre esta interessante questão, nem abordar as diferentes teorias propostas, para compreensão do mecanismo íntimo do fenômeno anafilático, o que seria fugir do objetivo, que temos em vista, faremos uma resenha dos casos de choque ana-

filáticos, até hoje registrados na literatura, procurando tirar as lições decorrentes dos mesmos e elucidativos do caso que estudamos.

Antes, porém, de desenvolver este programa, definiremos com Rosenau e Kolmer, a anafilaxia como um estado alérgico, caracterizado por excepcional e exagerada sensibilidade do organismo a proteínas estranhas ou a substâncias destas derivadas, aceitando a classificação deste último autor por nos parecer mais de acordo com os fatos bem adquiridos até hoje.

Kolmer admite estados alérgicos por simples hipersensibilidade a agentes não proteicos, dividindo-os em naturais e adquiridos e alérgicos anafiláticos, compreendendo nestes todos os casos de hipersensibilidade aos agentes proteinicos ou derivados de proteína. A anafilaxia pode também ser natural ou adquirida. Na anafilaxia natural são compreendidos todos os casos em que o tempo ou época da sensibilização é desconhecida e também os que ocorrem em indivíduos que não receberam soro anteriormente e bem assim certos casos de intolerância a determinados alimentos. Anafilaxia adquirida compreende o tipo comum em que a sensibilização do organismo se estabelece em virtude da introdução neste, de proteína estranha constituindo a maioria dos estados anafiláticos.

O choque enafilático é a manifestação mais grave da anafilaxia, podendo terminar pela morte.

Caracteriza-se pela subtaneidade com que se apresenta minutos após e mesmo durante a injeção de soro. A invasão dos fenômenos anafiláticos, diz Richet (10), é subita, em um minuto, algumas vezes em meio minuto, por vezes durante a própria injeção; muito raramente, o máximo dos efeitos verifica-se depois do sexto ou oitavo minuto. O professor Ramond (11) afirma que a forma anafilática tem um começo brutal, algumas vezes mesmo, por assim dizer apoplética. Besredka (12), em seu excelente livro, sobre o choque anafilático, consigna que os fenômenos podem evoluir com uma intensidade particularmente inquietante fazendo notar que o que os caracteriza é a rapidez com que se apresentam. Na estatística organizada por Lamson (13) compreendendo 44 casos fatais de choque anafilático, até o ano de 1929, a morte ocorreu dentro de poucos minutos; apenas em dois casos a sobrevivência da vítima alcançou o prazo, respectivamente de 3 e 10 horas, não sendo entretanto consignada informação relativa ao início do aciente. Waldbott (14) registrou, mais recentemente, nove casos fatais em que, ao lado do início dos primeiros sintomas, consigna o tempo em que a morte se verificou. Este trabalho confirma cabalmente a subtaneidade do choque, pois nele se verifica que o início do acidente se deu, em todos os casos, de meio a seis minutos e que a morte se verificou entre cinco minutos e duas horas. O professor Garfield de Almei-

da (15), grande autoridade entre nós, pela longa experiência que possui em matéria de soroterapia, assim se exprime em seu excelente trabalho sobre as moléstias infecciosas, a propósito de acidentes anafiláticos: "A uns, imediatos ou mesmo contemporâneos à injeção, subitâneos no seu aparecimento, generalizados nas desordens que acarretam, gravíssimos, por vêzes mortais, na sua essência, inevitáveis pela terapêutica, imprevisíveis e imprevisíveis, de patogenia ainda não precisa, deverá caber a designação de acidentes do sôro".

Todos os autores estão de acôrdo na raridade extrema do choque anafilático e mui principalmente no que diz respeito ao acidente fatal. A êste respeito um de nós pode dar testemunho pessoal. Sendo dos que assistiram os albores da soroterapia, acompanhou, por dever de ofício, com carinho, o seu pujante desenvolvimento. Durante a primeira invasão epidêmica de difteria em S. Paulo (1896) teve ocasião de tratar por sôro grande número de crianças. Em 1899, com o aparecimento da peste em Santos, foi dos primeiros a usar do sôro antipestoso no tratamento dos doentes, acompanhando posteriormente no Hospital de Isolamento da Capital paulista, as aplicações de sôro que ali se faziam. Na qualidade de diretor de um Instituto de soroterapia, acompanhou, com o maior cuidado, a notícia das aplicações dos sôros que fabricava. Pois bem, em tôdas estas oportunidades, alcançando do período de alguns decênios, só teve ocasião de observar dois casos de choque anafilático, terminados felizmente, pelo restabelecimento dos doentes.

Rebuscando o que entre nós se tem apurado, em relação a casos fatais por choques anafiláticos, encontramos no livro de Garfield de Almeida referência a quatro doentes de meningite cerebro-espinhal, que após a injeção de sôro faleceram subitamente. E' bem conhecido da classe médica o caso do Dr. Fajardo, pela nota dolorosa deixada no nosso meio social, onde aquêle eminente clínico gozava de justa estima. Apesar de não ter encontrado trabalho algum referente àquele caso, passado a tantos anos (1906), julgamos interessante registrar aqui a nota do "Jornal do Comércio", noticiando o roloroso acontecimento. Escrita por pessoa leiga em medicina, nos fornece informações de grande valor para o diagnóstico do caso. Ei-la:

"Jornal do Comércio — Quarta-feira, 7 de novembro de 1906. — O Dr. Fajardo chegou ao seu escritório, à rua do Hospício, como habitualmente fazia, às duas horas da tarde.

"Atendeu a diversos clientes pela ordem numérica, até que chegou a vez do nosso companheiro de trabalho, Sr. Joaquim Lacerda, acompanhado de sua senhora, cliente do ilustre clínico.

Depois o Dr. Fajardo vontando-se para sua cliente disse: "Tenha paciência de esperar um pouco, porque preciso vacinar-me agora. Tenho um doente suspeito de peste e convém acautelar-me".



Levantou-se, então, e convidou o nosso companheiro a entrar também no gabinete contíguo para assistir à vacinação.

O Dr. Fajardo, depois, disse ao Sr. Lacerda que estava adoentado a dois dias e que muito o incomodava uma irritação intestinal.

O nosso companheiro observou que não era prudente a vacina naquela ocasião, estando doente.

Retorquiu o digno médico que já estava habituado, sendo natural, no dia seguinte, aparecerem-lhe dores pelo corpo e mau-estar geral.

Aproximou-se do lavatório, embebendo a ponta da toalha em água fria, passou sobre o abdômen, esfregando o sabonete anti-séptico, para depois enxugar a região, onde devia fazer a injeção.

Depois de ter desinfetado a seringa, quebrou os dois tubos contendo o soro e a vacina antipestosa, neles mergulhou a seringa, enchendo-a com dez gramas de líquido.

O Dr. Fajardo pediu ao nosso companheiro, para amparar a camisa junto ao peito, enquanto ele, de pé, de frente ao espelho, de novo desinfetava a região abdominal, aplicando a agulha, que penetrou quase toda, na epiderme.

O Dr. Fajardo achou tão simples a operação, que não aceitou o conselho do Sr. Lacerda, para que a injeção lhe fôsse ministrada pelo Dr. Carlos Seidl, que nesse momento se achava numa das salas do consultório.

Terminada a vacinação, o Dr. Francisco Fajardo compôs o seu vestuário e voltaram ambos ao gabinete de consulta.

Eram 3 horas e 15 minutos da tarde.

Sentado à sua secretária ouviu a cliente e ato contínuo receitou por escrito.

Nessa ocasião a esposa do Sr. Lacerda voltou-se para o ilustre clínico, dizendo:

— Doutor, o sr. está muito pálido.

O criado, por sua ordem, havia trazido um copo d'água.

O Dr. Fajardo, depois de beber uma pequena porção do líquido, indagou do nosso companheiro:

— Acha alguma coisa em mim?

— Sim, doutor; V. tem os olhos muito injetados e as orelhas muito vermelhas.

O Dr. Fajardo muito pálido, na verdade apresentava algumas manchas no rosto.

Subitamente o Dr. Fajardo moveu-se na cadeira, agitado e declarou que se sentia mal. Levantando-se, então, passou para o quarto, onde estivera momentoss antes e atirou-se à cama, com falta de ar.

Nessa ocasião o nosso companheiro pediu a intervenção do Dr. Carlos Seidl, que correu em socorro do seu colega!

O Dr. Fajardo sofria muito, esfregando as mãos sobre o coração, pedindo ar artificial, balbuciando, por vèzes, o nome de sua amorosa esposa.

Os Drs. Seidl e Raul Leitão da Cunha, acadêmico Otávio Ayres e os srs. Vitorino Freire, F. Guimarães e Máximo Guimarães, sócios da Dro-garia Freire Guimarães, o capitão Albuquerque Bello, o nosso companheiro e outras pessoas presentes prestaram os serviços exigidos na ocasião.

Cinco minutos depois de estar deitado o Dr. Fajardo perdera os sentidos.

As 11 horas a agonia estava prestes a findar. O pulso do enfermo torna-se cada vez mais fraco, mal se percebia as suas pancadas. Poucos minutos depois, quatro precisamente, a vida se extinguiu naquele corpo".

O caso do Dr. Fajardo é muito instrutivo e pode ser considerado como típico de choque anafilático, não só pela rapidez com que se apresentou, pela sintomatologia, como pelo antecedente da injeção anterior de sôro, segundo o depoimento de colegas que testemunharam aquele doloroso acidente.

Outro caso foi ocorrido na Assistência do Rio de Janeiro, no ano passado e de que tratou perante a Academia Nacional de Medicina, em sua sessão de 20 de agosto de 1941 o ilustre colega Dr. Roberto Freire. Eis como se passou o caso:

Um operário da Prefeitura, tendo-se ferido, foi à Assistência. A natureza do ferimento implicava a necessidade de ser dado o sôro antitetânico. Sabia-se, porém, que esse operário havia quatro anos antes recebido uma injeção de sôro. Nestas condições, foi-lhe feita somente uma injeção de dois centímetros cúbicos de sôro antitetânico. Acabada a injeção, o operário retirou-se, foi a um café, esteve conversando na portaria do Pôsto Central e, em seguida, tornou para sua oficina. Passados mais de quarenta minutos, foi chamado para atender a um indivíduo que entrava agonizante na Assistência; o Dr. Freire desceu encontrando na sala de repouso o operário, cianótico, sem pulso, sem respiração. Indagando do caso, foi informado do que se havia passado. Tudo quanto foi possível empregou-se para conseguir reanimar o operário. Tudo inútil. A necropsopia foi feita pelo Dr. Lutz, que encontrou angioesclerose generalizada, arterioesclerose da aorta e das artérias coronárias e ainda congestão do fígado e dos rins, edema e congestão dos pulmões.

O Dr. R. Freire acentuando a raridade, com que ocorrem tais acidentes, refere que, durante os vinte quatro anos de existência da Assistência, e com um ativo de duzentas mil aplicações de sôro, entre os quais deve-se contar pelo menos, com duzentas de repetição dentro do período de sensibilização, apenas dois casos de morte foram registrados.

Além dos casos acima referidos, devemos registrar mais um ocorrido, na Assistência desta Capital o qual foi comunicado à Sociedade Fluminense de Medicina, pelo Dr. Mullulo da Veiga, a cuja gentileza devemos os termos da nota sobre o referido acidente.

A 15 de setembro de 1929, apresentou-se no pôsto central da Assistência, J. D., de 54 anos, casado, residente nesta Capital, solicitando cuidados médicos por ter sofrido, em sua residência, um acidente de que resultara pequena ferida contusa na região frontal. Pensado em curativo simples, foi-lhe oferecida a aplicação de sôro antitetânico, aceita sem a menor dificuldade. Tendo-lhe indagado se já havia recebido, anteriormente, qualquer injeção de sôro, respondeu negativamente, recebendo, então, na região deltodiana esquerda, 1500 unidades, depois do que

saiu tomando um automóvel. Passados três minutos regressava o paciente ao "Pôsto" por se sentir mal. Ao descer do carro, já cambaleava, apresentando os seguintes sintomas: *facies* vultuoso, olhos esbugalhados, fisionomia angustiosa, dispnéia intensa, suores profusos, sede, mal-estar gástrico, tonturas, pulso imperceptível, além de edema dos dedos, mãos e lábios; lipotymias, etc. Num serviço que já contava 8 anos de existência e com um ativo de 16.000 injeções profiláticas de sôro antitetânico, era o primeiro caso de choque anafilático. Durante 40 minutos esteve o paciente entre a vida e a morte. Depois os sintomas foram-se atenuando progressivamente, até que, ao fim de três horas pôde o enfermo retirar-se em ambulância para sua residência.

Se do que foi observado em nosso país, passarmos ao exame da literatura estrangeira encontramos material muito mais abundante e principalmente muito melhor documentado. Ao consignarmos os diferentes artigos, registrando os dados referentes a sintomatologia e lesões do choque anafilático, que nos servirão de termo de comparação com o caso que estudamos, não perderemos de vista as sábias considerações dos diferentes autores, embora estranhas ao nosso objetivo principal.

Em 1922, Dean (16) publicou o seguinte caso fatal de choque anafilático fazendo sôbre o mesmo interessante estudo anátomo-patológico:

O paciente, soldado de 22 anos, morre em 70 minutos, em consequência de choque anafilático após uma quarta inoculação de antitoxina tetânica.

Tôdas as quatro inoculações foram feitas pela via subcutânea. O volume de sôro inoculado cada vez, foi de 5 cc. Os intervalos entre as inoculações, foram de 5, 16 e 12 dias. O paciente tolerou, perfeitamente bem, as primeiras inoculações. Após a última, os sintomas foram imediatos. Apresenta cianose e vômitos. A cianose aumenta, respiração difícil, secreção mucosa na porção superior do aparelho respiratório e pulso imperceptível. Foram feitas injeções de éter, massagens na região precordial e aquecimento das extremidades. Respiração artificial durante 20 minutos: Edema dos lábios e pálpebras.

Após 20 minutos, a respiração recomeçou e continuou pelo espaço de uma hora. Durante este período, não se conseguiu ouvir os batimentos cardíacos. Morte em 70 minutos.

A necropsopia, realizada na tarde do mesmo dia, revelou o seguinte:

**Cérebro** — Veias superficiais com sangue, não sendo observadas outras modificações no encéfalo e meningeas.

Não havia excesso de líquido nos ventrículos e espaços subaracnóides.

**Boca e pescoço:** — Amígdalas aumentadas. Esôfago normal. Laringe e traquéia congesta, contendo grande quantidade de muco. Gânglios linfáticos do pescoço aumentados, pálidos e moles.

**Tórax:** — Pericardio continha um pouco de líquido claro. Coração e grandes vasos, normais. Não se verificou vestígio de tecido tímico.

**Pulmão:** — A não ser uma ligeira congestão da porção posterior dos lobos inferiores, os pulmões apresentavam-se aparentemente normais. Verificou-se numerosos gânglios no mediastino, pálidos e moles.

**Abdômen:** — Esôfago e intestino normais. Rígido de coloração avermelhada, parecendo conter excesso de sangue. Baço de aspecto normal. Supra-renais e pâncreas normais. Rim esquerdo, ureteres, bexiga, próstata e testículos normais.

O rim direito apresentava aderências à parede abdominal posterior (explicável por ferimento anterior na loja renal).

Numerosos gânglios linfáticos foram encontrados no mesentério e ao longo do trajeto da aorta abdominal.

**Verificações anatomo-linfáticas:** — **Fígado** — Vaso-dilatação, estando os vasos cheios de sangue. As células hepáticas apresentam alterações acentuadas. Em certos pontos o citoplasma apresenta-se granular e os núcleos coram-se mal. Outros pontos apresentam modificações mais adiantadas. As células parecem entumecidas e vazias. Em muitas, nota-se o desaparecimento do núcleo. A produção de modificações tão acentuadas no curto período de 70 minutos é notável.

**Pulmão:** — Verifica-se uma dilatação irregular dos capilares. Em certos pontos, os alvéolos estão retraídos, em outros dilatados.

**Coração:** — Aspecto normal. Ligeira dilatação dos capilares. Alguns dos pequenos vasos apresentam aumento do número de leucócitos.

**Pâncreas:** — Vasos cheios de sangue e ligeira dilatação dos capilares. Alguns vasos e capilares, porém nem todos, apresentam um grande número de leucócitos. Não se verifica outras alterações.

**Baço:** — A polpa esplênica apresenta um pouco mais de sangue que normalmente. O grau de congestão é ligeiro.

**Estômago:** — A porção cardíaca do estômago apresenta capilares dilatados na mucosa e submucosa. A porção pilórica apresenta-se normal.

**Rins:** — Ligeira dilatação dos capilares. Aspecto normal.

**Testículos, Supra-renais, Tiróide e Próstata:** — Aspecto normal.

**Gânglios linfáticos:** — Congestão dos capilares. Lesões próprias às infecções crônicas; hiperplasia do tecido linfóide.

Pela sintomatologia apresentada pelo paciente e pelo estudo anatomo-patológico conclui o autor.

O exame macro e microscópico do fígado foi idêntico ao descrito por Weil, em cães mortos, por choque anafilático agudo. Parece provável que, no caso em apreço, a modificação primária e essencial foi no *fígado* e que a queda da pressão arterial foi conseqüente à vaso-dilatação dos capilares hepáticos. Estes continham grande número de leucócitos. Houve acúmulo de leucócitos, nos capilares pulmonares e um número excessivo deles foi observado em alguns dos capilares do coração, estômago, pâncreas e baço. Na anafilaxia experimental do coelho, uma leucopenia já foi assinalada por Andrews, e interpretada, pelo mesmo autor, como conseqüente ao acúmulo de leucócitos nos capilares

pulmonares; 12 % os leucócitos nos capilares hepáticos eram eosinófilos. A associação da eosinofilia a certos estados alérgicos, urticária, asma, já está bem estabelecida.

A observação feita no "caso", corrobora a opinião de Weil, que a dilatação dos capilares hepáticos é um fator importantíssimo nos estados anafiláticos no homem.

Mendeloff (17) registara o seguinte caso de anafilaxia fatal consecutiva à injeção endovenosa de soro antimeningocócico:

W., soldado, 25 anos, deu entrada na clínica hospitalar com todo o quadro clínico de uma meningite cérebro-espinal. O exame bacteriológico do liquor revelou a presença do microorganismo de Weichselbaum. Retirou-se por punção lombar cerca de 30 cc. de liquor e inoculou-se na raque 30 cc. de soro específico (Rockefeller). Como o estado infeccioso do doente piorasse, decidiu-se a inoculação de soro na veia. Um interrogatório cuidadoso revelou que o doente jamais sofrera de asma e que embora sempre trabalhasse com cavalos, nunca teve manifestações alérgicas.

Inicia a desensibilização, inoculando-lhe 0,5 cc. de soro antimeningocócico pela via subcutânea; em poucos minutos cinco marcas de urticária apareceram, três no abdômen e uma em cada axila.

A outra dose de 1 cc. foi dada, 1/2 hora mais tarde, sem que o doente apresentasse sintomas. Dois centímetros cúbicos foram dados, em outra 1/2 hora e 5 cc. em outra 1/2, sem sintomas de urticária ou outro qualquer sintoma.

Foi então inoculado, na veia, a dose de 30 cc. de soro antimeningocócico diluídos em 60 cc. de soluto salino: adicionou-se ao soro 1 cc. de adrenalina. Quando já inoculara 60 cc. o doente apresentou pulso irregular, extremidades frias, úmidas e cianose.

A inoculação foi sustada imediatamente e foram feitas injeções de adrenalina, caféina, massagens na região precordial, etc. Morte imediata.

*Necropsia:* — Exsudado sero-purulento na córtex cerebral. Seios normais. Esfregaços revelam a presença do microorganismo de Weichselbaum. Medula edemaciada e envolvida por exsudato purulento. Havia um timo aumentado, hiperplasia do maço, com aumento dos corpos malpighianos. Aorta pequena. Numerosas fetequias no intestino delgado.

E' de Lee (18), a seguinte observação de um caso de anafilaxia fatal, por inoculação de hemoplastina:

P., 32 anos, multipara, teve um delivramento espontâneo; hemorragia *post-partum* persistente. Pituitrina e ergotina não deram resultado: a compressão uterina foi mais satisfatória. Na remoção das gazes, 18 horas mais tarde, não se notou sangue. Lóquios abundantes, e como se mantivessem avermelhados, ainda no 7.º dia, foi resolvida a inoculação de hemoplastina Park Davis



4 cc. pela via subcutânea, na coxa direita. Dentro de um, ou um e meio minuto, a doente apresenta colapso, leva a mão à região precordial exclamando, em voz alta, não poder respirar. Embora socorrida imediatamente, teve morte quase imediata. Após a morte, o marido da doente informa que a mesma sofria de asma e que os ataques eram sempre desencadeados pela aproximação de cavalos. A necropsopia não foi permitida.

Lowens, Harry (19) relata dois casos de choque, um dos quais fatal. O primeiro ocorreu após a inoculação de 2,5 cc. de antitoxina-escarlatínica, com o fim profilático e deu lugar à morte dentro de  $\frac{1}{2}$  hora.

O segundo caso foi consecutivo à injeção de 1500 unidades de antitoxina tetânica. Houve reação muito acentuada, logo após a injeção (15 minutos). Houve intumescimento imediato das mucosas, edema da glote, tendo o doente, um menino de 9 anos, apresentado um quadro característico de choque anafilático. Após uma injeção de adrenalina, o paciente restabeleceu-se lentamente. Em ambos os casos, os pacientes estavam sensibilizados à proteína de cavalo.

Blanckenhorn (20) refere um caso de choque anafilático que oferece, segundo o mesmo autor, interesse pelas razões seguintes:

- 1.º) — Por apresentar o paciente septicemia pneumocócica, (germe tipo I) consecutiva à pneumonia lobar.
- 2.º) — Por tornar-se o paciente extremamente sensível à proteína, 16 dias, depois de uma primeira injeção, sensibilização esta que não foi evidenciada pela prova cutânea.
- 3.º) — Pela falha da desensibilização.

O paciente, com 30 anos de idade, deu entrada no Hospital de Lakeside, com uma pneumonia lobar. No 5.º, 6.º e 7.º dias da doença recebeu na veia 100 cc. de soro antipneumocócico: não apresentou a menor reação na ocasião da inoculação.

N.º 21.º dia da doença, foi resolvido fazer-se nova injeção de soro, embora a prova intracutânea, para a verificação da sensibilidade, fôsse negativa, resolveu-se tentar a desensibilização, pela inoculação de pequenas doses de soro, pela via subcutânea, durante 2 horas. O número de inoculações realizadas neste prazo foi de 7 e o volume total inoculado de 5 cc. O paciente suportou, perfeitamente as inoculações, sendo então resolvida a administração do soro pela via venosa. Ao serem inoculados na veia, apenas 5 cc., o doente apresenta sintomas graves de choque. Nas 24 horas seguintes, tentou-se nova desensibilização com o mesmo método e nova tentativa de inoculação venosa foi feita. Porém, o paciente apresentou novamente sintomas grave de choque. A morte verificou-se em consequência da própria infecção.

Sobre a questão a falha da dessensibilização, o Dr. Ecker, do Departamento de Patologia, ciente do caso em questão, fez o comentário seguinte:

"O problema da dessensibilização ainda não está resolvido. A maior parte dos trabalhos experimentais, realizados sobre a questão, foram feitos em cobaios, que respondem à dessensibilização pela inoculação de proteína homóloga. Besredka mostrou que cobaios ficam dessensibilizados, pela via subcutânea após 4 horas, pela via peritoneal em 2 horas, e pela via venosa ou cerebral imediatamente. Os estudos de Arthus demonstraram que coelhos e galinhas portam-se de modo diverso. No coelho, não somente a dessensibilização falha, durante a anestesia pelo éter ou clorofórmio, como também o mesmo animal restabelecido de choque, apresenta nova crise a nova inoculação de proteína. Temos igualmente presenciado choques e galinhas restabelecidas de crises anafiláticas 4 dias antes. No caso em estudo, não só a dessensibilização falhou, como também o próprio choque e uma 2.ª dessensibilização não anularam a sensibilidade do indivíduo à inoculação da proteína estranha.

Assim é de presumir-se que, em alguns casos, o resultado da dessensibilização no homem, possa ser comparável ao que se observa em coelhos, galinhas e possivelmente em cães.

Até que ponto o estado particular do indivíduo possa influenciar sobre o estado anafilático é de previsão difícil".

Lamson (21), em dois artigos publicados no mesmo ano (1929), estuda, de modo magistral, a anafilaxia, passando em revista grande número de casos fatais. Eis em resumo o que diz este grande observador:

"O ano de 1894 marca o início da soroterapia anti-diftérica embora a sua vulgarização se realizasse alguns anos mais tarde, outros antisôros foram produzidos e outros métodos de soroterapia específica e não específica foram recomendados. Durante o último decênio o emprego de sôros e proteínas estranhas tem crescido enormemente. Durante o desenvolvimento da soroterapia alguns acidentes sérios e fatais têm sido observados. Um número de casos fatais têm sido relatados na literatura, e muito provavelmente alguns ocorreram e não ficaram registrados. Poucas tentativas foram feitas para catalogar e registrar tais acidentes. Encontra-se o trabalho de Gottstein com 12 casos fatais. Rosenau e Anderson apresentam 19 casos. Gillette reviu a literatura e incluiu algumas observações não publicadas, relatando um total de 16 casos fatais. Esses números não correspondem bem à realidade, pois em muitos casos verifica-se que a morte não resultou da proteína estranha inoculada; alguns casos foram mesmo relatados em duplicata. No estado atual da questão seria bastante interessante a avaliação da percentagem de acidentes sobre o número total de pessoas tratadas por sôro ou qualquer proteína estranha. Parker estudou estatísticas, com grande número de pacientes tratados por antitoxina diftérica e verificou que a percentagem de acidentes era de 1 para 70.000 pessoas. Tais estatísticas, abrangendo um total de 350.000 pessoas tratadas por sôro, são de grande valor, e indicam plenamente a possibilidade numérica de tais acidentes. Existem numerosos casos de morte súbita relatados, nos quais se verificaram

signais clínicos mais ou menos análogos aos ocasionados pela inoculação de proteína estranha.

Richardson cita um caso de morte súbita conseqüente ao uso do éter por ocasião de uma pequena intervenção cirúrgica. A necropsopia revelou aumento do timo e dos gânglios mesentéricos e cervicais. Outro caso de "morte tímica" (thymic death) é relatado por M. S. Smith em criança de 8 meses; esta apresentou cianose dos lábios e extremidades frias. A necropsopia revelou um timo pesando 28 grs.

Mc Intyre descreve um caso semelhante em criança de 3 meses. A criança teve um espasmo súbito e morte imediata. A necropsopia revela um timo muito aumentado. Os antecedentes familiares do caso revelaram que um irmão de 6 meses teve morte idêntica. Pappenheimer reviu os casos de morte idiopática associada a um "status lymphaticus".

Os casos de edema anglio-neurótico, especialmente quando envolve a parte superior do aparelho respiratório, podem ter morte súbita com síndrome clínico idêntico a acidente por inoculação de soro. Halsted descreve um caso de edema anglio-neurótico em paciente durante 16 anos.

Subitamente o paciente tenta falar e não consegue; leva a mão à garganta, torna-se cianótico e morre quase que imediatamente.

As mortes súbitas devidas ao assim denominado "reflexo pleural" são relativamente raras, porém de importância, pois o seu mecanismo ainda não se acha bem averiguado. Diz o autor evitar o emprêgo do termo *anafilaxia* por julgar a falavra empregada de modo muito estenso. Segundo a definição de Zinsser a *anafilaxia*, é uma verdadeira reação antígeno-anticorpo na qual a substância provocadora é indubitavelmente o antígeno. Em estreita relação com a antífilaxia coloca aquele autor a doença do soro, idiosincrasias alimentares, e febre do feno. A verdadeira reação anafilática e específica, e um indivíduos pode estar sensibilizado a vários antígenos simultaneamente.

No homem os sintomas clínicos dos acidentes séricos, ou os ocasionados pela inoculação de proteína estranha podem se enquadrar em sinais cutâneos, urticária e prurido, sintomas para o lado do tubo gastro-intestinal, diarréia e vômitos e perturbações no aparelho respiratório. O indivíduo pode apresentar somente um dos tipos desses sintomas ou simultaneamente mais de um. Assim, indivíduos sensíveis a morangos reagem ao menor contato de antígeno apresentando sinais cutâneos, sem perturbações para o lado do aparelho respiratório, enquanto que indivíduos, sensíveis ao odor de cavalo, apresentam acessos asmáticos, desacompanhados na maioria dos casos de sinais cutâneos. As manifestações alérgicas não dependem da via da introdução da substância excitante; esta pode dar lugar ao mesmo síndrome, quando introduzida, quer pela via digestiva, quer pela via parenteral.

Longcope pensa que indivíduos sensibilizados artificialmente à proteína equina, muito excepcionalmente, apresentam acessos asmáticos à proximidade de cavalos. Interessante é registrar o caso de Ramirez, relatado por Zinsser, Carrington e Lee e outros, de indivíduo até então não sensível a emanações equinas, apresentar acesso asmático típico, duas ou três semanas após ter recebido sangue de indivíduo em estado alérgico à cheiro de cavalo.

A maioria de indivíduos que recebem uma única dose de proteína estranha não apresenta alterações locais ou gerais imediatas: seis a oito dias mais tarde, apresentam sintomas peculiares à doença do soro, urticária, febre, etc. Uma segunda inoculação 2 ou mais semanas após a primeira pode dar lugar a uma reação geral e imediata. Esta reação pode ser severa, porém segundo as estatísticas de Park, a morte quase nunca ocorre quando a inoculação é pela via subcutânea.

Algumas observações clínicas parecem mostrar que acidentes anafiláticos nunca ocorrem em indivíduos com difteria; esta questão foi

estudada experimentalmente por Bronfenbrenner e Schlesinger, que verificaram em cobaios alguma tolerância à anafilaxia durante a intoxicação diftérica.

Apresentamos uma estatística de 41 casos em que a morte seguiu-se à inoculação de proteínas estranhas. Estes casos ocorreram num período de 28 anos. De 1910 a 1924, data da publicação do trabalho, somente foram registrados 17 casos (Ver. Quadro n. 4).

Neste quadro estatístico o autor consigna os dados informativos relativos ao nome do observador o lugar em que foi publicada a observação, o ano em que foi feita, o país em que se deu o acidente, a idade e sexo do paciente, os antecedentes do caso, a proteína injetada, a quantidade ou dose desta, o uso a que se destinava, o tempo em que se verificou a morte, sintomas, lesões e outras circunstâncias.

Aos 41 casos do quadro em questão é preciso adicionar mais três, registrados em 2.º artigo do mesmo autor e de que trataremos mais adiante.

O primeiro caso observado foi o de Klotz, na Alemanha, em 1895, um ano depois da descoberta da soroterapia, seguindo-se depois 2 casos em 1896, e em 1898, 1 em 1902, 2 em 1905, 3 em 1907, 3 em 1908, 10 em 1909, 1 em 1910 1 em 1911, 2 em 1914, 1 em 1915, 1 em 1916, 2 em 1918, 2 em 1919, 1 em 1920, 4 em 1922 e 2 em 1924.

Segundo o país, em que ocorreram os acidentes, verifica-se que foram os Estados Unidos o país que maior número de casos registrou (30) seguindo-se a Alemanha e a Inglaterra, com igual número (5) e a Índia com 1 apenas.

Quanto à idade, verifica-se que o número de crianças acidentadas foi um pouco maior do que o de adultos. Quanto aos antecedentes familiares de alergia foram de 17 positivos, para 24 negativos.

Os casos de anafilaxia adquirida, por injeção de proteína estranha, foram 10 positivos para 21 em que o estado alérgico era natural ou determinado por outras causas.

Na quase totalidade dos casos, a morte, deu-se em poucos minutos.

Os sintomas mais freqüentemente assinalados foram, palidez, intumescimento da face, convulsões, síncope respiratória, vômitos, queda da pressão arterial, ansiedade, perda da consciência, urticária, prurido, edema da face, lábios, pescoço e mucosas e dilatação pupilar.

As alterações anátomo-patológicas mais freqüentes foram o enfisema pulmonar, edema e congestão do pulmão, em certos casos e congestão hepática com dilatação dos vasos deste órgão.

Os três outros casos a acrescentar aos do quadro acima referido são relatados pelo mesmo autor nos seguintes termos:

**1.<sup>a</sup> Observação** — Paciente sensível a pólen de feno, tendo freqüentes acessos de asma brônquica, recebeu, num período de 22 dias, 13 inoculações de quantidades crescentes de extrato de pólen. Estas inoculações foram perfeitamente toleradas e ocasionaram mesmo certa melhora ao paciente.

Na 1.<sup>a</sup> inoculação, dada no 2.<sup>o</sup> dia da série, o doente apresenta-se um pouco nervoso, mas a injeção ainda foi bem tolerada. A 15.<sup>a</sup> inoculação, dada no 24.<sup>o</sup> dia, foi uma dose menor que a última, sendo o volume total inoculado cerca de 0,05 cc. A morte deu-se 3 a 5 minutos, precedida de síndrome asmática. Diz o autor, se o caso foi de verdadeira anafilaxia é lógico perguntar-se porque o paciente não ficou desensibilizado ou não ficou antianafilático pela inoculação freqüente e repetida do antígeno?

As inoculações de antígeno foram pela via subcutânea.

A necropsopia do caso revelou enfisema pulmonar e o laudo afirmou a morte por anafilaxia.

**2.<sup>a</sup> observação** — Durante um período de 3 a 4 semanas, o paciente sofreu uma série de inoculações de extratos de pólen pela via intradérmica na diluição de 1/50 e provas conjuntivais com pólen em pó.

2 a 3 minutos, após uma última inoculação, o doente apresenta lacrimejamento e sensação de queimadura no tórax.

Um sinal de urticária aparece ao lado da inoculação: 0,5 de adrenalina foi inoculada sob a pele, perto do local da urticária. No outro braço foi inoculado 1 cc. de adrenalina. Apresenta cianose e dificuldade respiratória e a morte se dá após 5 minutos do aparecimento dos sintomas. Lembra o autor ainda o perigo das inoculações intradérmicas mesmo em diluições fracas.

**3.<sup>a</sup> Observação** — Paciente de 15 anos, apresenta-se ao médico, com uma ferida contusa no joelho, ocasionada por uma queda. O profissional resolve inocular 1500 unidades de antitoxina tetânica, pela via muscular. Como o paciente não andasse com facilidade o médico toma-o nos braços para conduzi-lo até o automóvel. Ao transportar a porta foi notado, apenas, um intumescimento da pele. O paciente teve morte instantânea não dando tempo ao mínimo socorro. Verificou-se mais tarde que o paciente era sujeito a ataques de asma, que se desencadeavam sempre à aproximação de cavalos.

Sheppe (22), em excelente artigo, sobre a anafilaxia no homem, diz que os casos de morte súbita, após a inoculação de proteína estranha, são raríssimos, sendo que o estudo cuidadoso da literatura revela a existência de 50 casos, dos quais uma par-



QUADRO IV

CASOS EM QUE A MORTE FOI DEVIDA DIRETA

(LAMPSON, R. W. — "Sudden death associated with the injection

Caso relatado por	Ano	Local	Idade	Sexo	Antecedentes	
					Asma	Proteína inoculada
KLOTZ, O., Montreal M. J., 36 : 615, 1907.	1895	Alemanha	2 anos	masc.	asma	negativo
DOGGE, A. C.: Pediatrics, 2 : 12, 1896.	1896	Nova York	3 anos	masc.	negativo	negativo
TAYLOR, J. L.: J. A. M. A., 26, 687 (April 4), 1896; Brit. M. J., 1: 1051, 1896	1896	Oregon	5 anos	masc.	negativo	negativo
NIFONG: Abstr. 1898, Otol., Rhinol. & Laryngol., 7: 565, 1898.	1898	Est. Unidos	15 anos	masc.	negativo	negativo
THUN relatado por KLOT	1898	Alemanha	3 ½ a.	?	negativo	negativo
SAWARD, H. M.: Brit. M. J., 1 : 1025, 1902.	1902	Inglaterra	Puberdade	fem.	negativo	negativo
KORTRIGHT, relatado por HOLSTED, T. H.: Am. J. M. Sc., 130:863, 1905	1905	Nova York	16 anos	fem.	negativo	negativo
APPLEGATE, relatado por HALSTED.	1905	Est. Unidos	4 anos	fem.	negativo	negativo
DREYFUS, J.: München, med. Wehnschr. 59:198, 1912.	1907	Alemanha	7 anos	fem.	negativo	antitoxina diftérica, um ano antes
GILLETTE, H. F.: J. A. M. A. 50 : 40 (Jan. 4) 1908.	1907	Nova York	52 anos	fem.	asma	negativo
HUGHES, R. E.: J. S. Carolina M. A., 3 : 337, 1907.	1907	Carolina do Sul	29 anos	fem.	nervoso	negativo
BOONE, E. L.: J. A. M. A., 50 : 453 (February, 8), 1908.	1908	Virgínia	10 anos	fem.	negativo	negativo

# OU INDIRETAMENTE A PROTEÍNA INOCULADA

of foreign substances". J. A. M. A. 1924, 82, n. 14, p. 1091).

<i>Proteína injetada</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Uso</i>	<i>Morte em</i>	<i>Comentários</i>
antitoxina diftérica	1,2 cc.	Prev.	10 min.	A necroscopia revelou um timo aumentado.
antitoxina diftérica	10 cc.	Trat.	10 min.	Caso possível de difteria. Nada de anormal na necroscopia.
antitoxina diftérica	?	Prev.	5 min.	Intumescimento dos lábios logo após a inoculação de soro.
antitoxina diftérica	4 cc.	Prev.	35 min.	10 min. após a inoculação torna-se pálido, mais tarde cianótico; intumescimento da face.
antitoxina diftérica	?	Prev.	6 hs.	Uma hora após a injeção torna-se inquieto, pálido; extremidades frias; não apresentou dificuldade na respiração.
antitoxina diftérica	1.500 unidades	Trat.	30 min.	O doente apresentava difteria grave. Teve morte súbita por síncope.
antitoxina diftérica	10 cc.	?	8 min.	A inoculação foi feita no lado direito do abdômen; 5 min. após apresentava-se inquieto, e a seguir convulsões tônicas e clônicas: opistotônus, cianose e síncope respiratória. Necroscopia: congestão hepática, renal e do cérebro.
antitoxina diftérica	15 cc.	Trat.	3 hs.	1 hora após a inoculação torna-se inquieto, perde a visão e morre em convulsões.
antitoxina diftérica	?	Trat.	15 min.	Inoculação na parte superior do braço: 1 a 2 min. mais tarde mal-estar geral, vômitos, espasmos nos braços e pernas, queda do pulso radial, inconsciência e morte.
antitoxina diftérica	2.000 unidades	Trat. asmático	5 min.	O soro foi inoculado na região escapular esquerda. Sentiu logo ansiedade e teve morte precedida de um espasmo tônico. A necroscopia revelou pulmão aumentado. Atribuiu-se a morte a um <i>status lymphaticus</i> .
antitoxina diftérica	1.000 unidades	Prev.	35 min.	6 a 8 min. após a inoculação queixa-se de prurido e apresenta imediatamente urticária: náuseas, vômitos, convulsões e morte.
antitoxina diftérica	4.000 unidades	Trat.	6 min.	Soro inoculado na região escapular: imediatamente sente aflição na garganta, tosse e fica cianótico, pupilas dilatadas e a respiração cessa após uma convulsão.

(Continúa)

(Continuação)

Caso relatado por	Ano	Local	Idade	Sexo	Antecedentes	
					Asma	Proteína inoculada
GRUNBAUM, A.: J. Hyg., 8; 9, 1908.	1908	?	31 anos	fem.	tuberculose	19 inoculações soro antituberculoso
WILEY, S. N.: J. A. M. A., (50 : 137, Jan., 11), 1908.	1908	Pensilvânia	34 anos	masc.	asma equina	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	14 anos	masc.	asma brônquica	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	13 m.	?	negativo	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	15 anos	masc.	negativo	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	adulto	masc.	asma severa	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	adulto	?	asma brônquica	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	13 anos	fem.	negativo	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	33 anos	fem.	asma	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	30 anos	masc.	asma severa	negativo
GILLETTE.	1909	Est. Unidos	7 anos	masc.	negativo	negativo
London Letter, J. A. M. A., 52 : 223 (January, 16), 1909.	1909	Est. Unidos	18 anos	masc.	asma	negativo
Observação pessoal Lamson.	1910	Est. Unidos	14 anos	masc.	asma	negativo
Observação pessoal Lamson.	1911	Est. Unidos	17 anos	masc.	negativo	negativo
HEUBNER, relatado por CUNO: Deutsch. med. Wchnschr. 40:1017, 1914	1914	Alemanha	7 anos	masc.	negativo	antitoxina diftérica 3 semanas $\frac{1}{2}$ antes

<i>Proteína injetada</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Uso</i>	<i>Morte em</i>	<i>Comentários</i>
sêro anti-tuberculoso	4 a 9 cc.	Trat.	5 min.	Apresentou cianose, vômitos, e perdeu a consciência; morte consecutiva.
antitoxina diftérica	1.000 unidades	Prev.	5 min.	A agulha foi introduzida 3 a 4 pol. no lado direito do abdômen; logo a seguir sente prurido e afogamento do rosto: respiração dificultosa, e edema de face, lábios e pescoço
antitoxina diftérica	2.000 unidades	Trat.	5 min.	(Diagnóstico: difteria).
antitoxina diftérica	600 unidades	Trat.	10 hs.	Diagnóstico: difteria).
antitoxina diftérica	2.000 unidades	Trat.	10 min.	Logo após a inoculação do sêro apresenta face vermelha e a respiração cessa; a respiração artificial e traqueotomia não dão resultado.
antitoxina diftérica	?	Trat. asmático	5 min.	Médico que inoc. o sêro em si próprio: apresenta edema, aurtic. e síncope respirat.
sêro normal	?	Trat. asmático	6 min.	Asma bronquítica tratada com sêro resultou morte provocada pela reação habitual.
antitoxina diftérica	3.000 unidades	Trat.	10 min.	Caso de difteria: o sêro injetado no músculo deu lugar à morte.
antitoxina diftérica	2.000 unidades	Trat.	5 min.	Caso de difteria benigna: à inoculação seguiu-se edema e síncope respiratória.
antitoxina diftérica	2.000 unidades	Trat. asmático	30 min.	À inoculação do sêro seguiu-se edema da face e mucosas. Pulso perceptível após a parada da respiração.
antitoxina diftérica	?	Prev.	5 min.	Criança forte e com boa saúde.
antitoxina diftérica	?	Prev.	10 min.	O uso da antitoxina deu lugar a forte reação: o doente cai da cadeira e morre: a necroscopia revela nos pulmões e cavidades cardíacas, sinais de um espasmo súbito e violento.
antitoxina diftérica	750 unidades	Prev.	20 min.	O paciente recebeu na mesma ocasião que 100 outros meninos uma inoculação profilática; reagiu intensamente: a necroscopia revelou um timo aumentado.
antitoxina diftérica	500 unidades	Prev.	10 min.	Inoculação no deltóide: logo após ansiedade, cianose, inconsciência. A necroscopia revela aumento dos pulmões e timo. (A morte foi filiada a um <i>status lymphaticus</i> ).
antitoxina diftérica	4.000 unidades	Trat.	10 min.	Paciente com anemia grave e pseudoleucemia. Recebe a inoculação na veia. Torna-se inquieto, apresenta vômitos e bradipnéia.

(Continúa)

(Continuação)

Caso relatado por	Ano	Local	Idade	Sexo	Antecedentes	
					Asma	Proteína inoculada
KOCH.	1913	Alemanha	6 anos	masc.	negativo	antitoxina diftérica e soro antiestreptocócico
GURD, FRASER and ROBERTS: Lancet, 1 : 763 (April, 3), 1920.	1916	Inglaterra	30 anos	fem.	negativo	negativo
CARR.	1918	Est. Unidos	?	fem.	asma	negativo
CECIL, R. L.: Nova York M. J., 57, 1003, 1903, 1917.	1918	Nova York	?	fem.	negativo	prova cutânea com soro anti-pneumocócico.
WAUGH.	1918	Inglaterra	17 anos	masc.	negativo	antitoxina diftérica (10 anos antes)
BOUGHTON.	1919	Est. Unidos	29 anos	masc.	asma equina	negativo
MC CALLUM, A. D.: Brit. M. J., 2 : 596 (July, 17), 1919.	1919	Inglaterra	8 anos	masc.	negativo	negativo
SUDLER, M. T.: J. A. M. A., 75 : 176 (July, 17), 1920.	1920	Est. Unidos	57 anos	masc.	negativo	produto biológico
DEAN, H. R.: J. Path. & Bacteriol., 25 : 305 (July), 1922.	1922	Inglaterra	22 anos	masc.	negativo	antitoxina tetânica
Observação pessoal.	1922	Est. Unidos	12 ½ a.	fem.	negativo	negativo
Observação pessoal.	1922	Est. Unidos	4 anos	masc.	negativo	negativo
COOKE.	1922	Est. Unidos	3 anos	masc.	asma	prova cutânea
SUMMER, F. W.: Erit. M. J., 1 : 465, 1923.	1923	Índia	?	fem.	sensível a cheiro de cavalo eczema	negativo
Observação pessoal.	1923	Est. Unidos	5 meses	masc.		prova cutânea



<i>Proteína injetada</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Uso</i>	<i>Morte em</i>	<i>Comentários</i>
sôro anti-estreptocócico	10 cc.	Trat. escarlatina	2 min.	Recebe 5cc de sôro pela via subcutânea: 5 hs. mais tarde 10cc do mesmo sôro na veia, que foi acompanhada de prurido na face, pupilas dilatadas, cianose e síncope respiratória. A necropsopia revelou enfisema pulmonar.
antitoxina tetânica	5 cc.	Prev.	24½ hs.	Paciente ferido por bomba: recebe sôro pela via subcutânea: 2 hs. após começa a vomitar, emite fezes com sangue, apresenta cianose e inquietação. O paciente nos seus antecedentes apresenta história de vômitos diarreias sanguinolentas.
antitoxina diftérica	1.000 unidades	Trat.	10 min.	5 min. após a inoculação apresenta-se inquieta. Morre por síncope respiratória.
sôro anti-pneumocócico	?	Trat.	10 min.	A inoculação de sôro foi feita 2 sem. após a prova intracutânea: paciente torna-se cianótico, sente vertigem, e dificuldade na respiração. Pulso rápido e imperceptível.
antitoxina diftérica	4.000 unidades	Trat.	10 min.	Apresentou cianose e dificuldade respiratória. A necropsopia revelou estase sanguínea generalizada e congestão pulmonar.
sôro normal de cavalo	?	Trat. asmático	45 min.	Quant. mínima de sôro foi inoculada na veia seguindo-se em 2 minutos um ataque de asma típico. A inoculação de adrenalina não deu resultado. A necropsopia revelou enfisema pulmonar.
antitoxina diftérica	2.000 unidades	Prev.	5 min.	Inoculação pela via subcutânea: 2 min. após sente mal-estar, apresenta solução, cianose e síncope respiratória.
produto biológico	1 cc.	Trat. reumatismo	90 min.	A inoculação do referido produto 3 sem. após a última inoculação, deu lugar à síncope respiratória e pulso imperceptível.
antitoxina tetânica	5 cc.	Prev.	70 min.	Recebe inoculação de sôro após 13 dias da última. Apresenta cianose, vômitos. A necropsopia apresenta aumento do tecido linfóide do pescoço e mediastino: capilares hepáticos aumentados e cheios de nague.
antitoxina diftérica	1.000 unidades	Trat.	15 min.	Prova cutânea em 15 min.: inoculação do sôro na veia. O paciente apresenta dor no tórax, pupilas dilatadas, respiração dificultosa, perda do controle sobre o sfínter retal, dispnéia e morte.
antitoxina diftérica	?	Trat.	2 min.	Inoculação do sôro pela via muscular. Morre imediatamente.
?	0,02 cc.	Prova cutânea	?	Criança sensível à proteína de galinha, cavalo e coelho.
antitoxina diftérica	1,25 cc.	Prev.	10 min.	Não descreve sintomas.
?	0,05 cc.	Prova cutânea	2 hs. e 40 min.	Logo após 2 min. torna-se cianótico, com edema e com síncope respiratória.

te apenas é devida à proteína estranha inoculada, devendo a outra ser atribuída antes a um estado de saúde preexistente. Parece que, apenas, em 15 casos, em que houve necropsopias e protocolos suficientemente detalhados, a morte foi realmente devida à proteína estranha inoculada.

Aos casos consignados na literatura, acrescenta o autor uma observação pessoal, de grande valor.

W. S., 30 anos, deu entrada no Hospital da Universidade de Virgínia com uma ferida produzida por bala no ombro esquerdo. Fôra ferido 24 horas antes de dar entrada. Recebeu 1500 unidades de antitoxina tetânica pela via subcutânea na parede abdominal. Após receber a inoculação saiu, e tomou um automóvel: 20 minutos após volta, sentindo falta de ar e ansiedade. A morte deu-se antes mesmo de qualquer socorro. O tempo decorrido entre a inoculação de sôro e a morte foi aproximadamente de 20 m. Houve dispnéia intensa e cianose. O relatório da necropsopia revelou o seguinte:

*Cavidade torácica:* — Veias do pescoço e tórax acentuadamente congestas. Não havia líquido nas cavidades pleurais. Pulmões aumentados de volume: pareciam exceder a cavidade torácica. Não houve retração do órgão na ocasião da abertura das pleuras. Estas apresentaram-se lisas e brilhantes.

*Pulmões:* — Muito aumentados de volume; de coloração acinzentada, com numerosas elevações e depressões na sua superfície. Áreas enfisematosas nos bordos de ambos os pulmões. Retirada a víscera e colocada nágua sobrenadada como um cesto.

*Cavidade abdominal:* — *Estômago e Intestino* — Mucosa lisa e brilhante, normal à inspeção e palpação. *Fígado* — Normal em volume, coloração e consistência. Vesícula cheia de bile e sem cálculos. A secção do órgão verifica-se certo grau de congestão.

*Pâncreas* — Normal.

*Baço* — Normal em volume, coloração e consistência. Cápsula não espessada.

*Rins* — Normais e coloração, volume e consistência. Bacinetes normais.

*Bexiga* — Distendida com urina, paredes não espessadas, mucosa lisa e brilhante. Ausência de divertículos e trabéculas.

*Cérebro e meningeas* — Não se verificou aumento de pressão na dura máter. As veias da dura máter e seios venosos não estavam entumescidas. Meningeas lisas e brilhantes sem aderências. A superfície da córtex apresentou-se normal quanto à consistência e coloração. Não se verificou alteração à secção da miningeana média e das artérias cerebrais. A superfície de secção apresentou-se normal, em todos os pontos da córtex. Cerebelo e medula normais.

*Exame microscópico* — Os cortes revelaram distensão acentuada dos alvéolos pulmonares, comparável ao enfisema senil. Algumas paredes alveolares foram rompidas. Nada se verificou na musculatura brônquica. Não havia infiltração leucocitária.

Cortes de outros órgãos: sem importância.

Diagnóstico anatómico: — Enfisema pulmonar bilateral, congestão dos vasos do pescoço e cabeça.

Concluiu-se que a morte foi devida à inoculação de proteína estranha, que desencadeou choque anafidático o tipo "acelerado ou cobaio". Verificou-se que o paciente estava sensibilizado por inoculação prévia de sôro administrado por ocasião da grande guerra.

*Discussão:* — As necropsopias relatadas na literatura são 15. Uma 16.<sup>a</sup> é relatada. Em 10 casos a morte se verificou em pacientes não sensibilizados por inoculação prévia de sôro (estado alérgico natural). Em 9 vezes, 56 %, modificações pulmonares foram constatadas. Em 5, foram em casos sensibilizados por inoculação prévia.

Constatou-se um aumento do timo em 3 casos, 18 %.

A congestão hepática e dilatação esplâncica foi constatada em 4 casos, 25 %.

#### QUADRO V

##### RESUMO DAS NECROSCOPIAS DE CASOS DE MORTE CONSECUTIVA A INOCULAÇÃO DE PROTEINAS ESTRANHAS

###### A) Morte consecutiva à inoculação primária:

1) Dogge, A. C.....	Pulmões normais.
2) Kartrigh.....	Pulmões normais.
3) Gillette, H. F.....	Pulmões aumentados.
4) Gillette, H. F.....	Timo aumentado.
5) London Letter.....	Espasmo pulmonar e cardíaco.
6) Lamson, R. W.....	Timo aumentado.
7) Lamson, R. W.....	Pulmões aumentados.
8) Gurd Roberts.....	Pulmões aumentados.
9) Boughton, T. H.....	Pulmões distendidos.
10) MacCallum, A. D.....	Pulmões normais.

###### B) Conseqüente à reinoculação:

1) Koch, W.....	Enfisema pulmonar.
2) Mendeloff, M. L.....	Pulmão normal. Timo e baso aumentados.
3) Waugh, G. H.....	Congestão pulmonar.
4) Dean, H. R.....	Pulmões normais.
5) Scheepe, W. M.....	Enfisema pulmonar.

###### C) Conseqüente à reinoculação de extrato de pólen:

1) Lamson, R. W.....	Enfisema pulmonar.
----------------------	--------------------

Gurd e Roberts mostraram que o quadro da anafilaxia, no cão, é bem diferente do que se observa no cobaio. No cão observa-se uma súbita e acentuada dilatação dos vasos esplâncnicos, que é acompanhada por uma queda da pressão sanguínea, síncope cardíaca e morte. Isto explica também a leucopenia verificada nos estados de choque. Os casos de Kortright, Dean e Waugh parecem pertencer a esta classe. Gurd e Roberts dizem

que a reação à proteína estranha no homem, pode ser do tipo esplâncnico (cães) ou do tipo broncospasmódico (cobaias). É provável que o tipo esplâncnico seja o mais comum no homem e o mais compatível com a vida.

O choque fatal pode repercutir no sistema retículo-endotelial ou no sistema nervoso.

Aconselha o autor a realização da necropsopia em todos os casos de choque, para o estudo das lesões dos mesmos, e para enquadrá-los em algum dos tipos clássicos, esplâncnico, broncospasmódico e tímico.

Waldbott (23), em recente monografia sobre a prevenção do choque anafilático estuda 9 casos fatais, consignando fatos de grande interesse referentes à sintomatologia e às alterações anatômicas.

Os sintomas típicos, dispnéia, urticária e edema ângio-neurótico foram observados. Em todos os 9 casos houve dispnéia. A urticária foi constatada em 6 casos. Tosse e prurido apenas no 1.º e 6.º — Vômitos e defecação nos 1.º e 4.º Cefaléia intensa só no caso 8.º

Como modificação anátomo-patológica verificada na anafilaxia do homem, cita às verificadas por Dean, que descreveu broncospasmo e necrose hepática como lesões predominantes. As modificações pulmonares, do tipo experimental em cobaias, têm sido constatadas por outros autores. A morte tem sido atribuída a obstrução brônquica, que por espasmo da musculatura lisa, quer pelo acúmulo de muco.

**PREVENÇÃO:** — Na prevenção do choque deve-se ter em consideração os fatos seguintes:

Como constatar a sensibilidade do paciente, antes da inoculação do soro?

Qual o melhor modo de administrar o antígeno?

O que pode ser dado ao paciente, no caso de aparecimento dos sintomas de anafilaxia? Existe a possibilidade de desensibilizar o paciente antes de administrar o soro?

Os antecedentes alérgicos pessoais ou familiares sempre devem ser tomados em consideração; embora sejam negativos estes antecedentes, não excluem totalmente a possibilidade de um estdo alérgico natural. Indivíduos que já sofreram inoculação prévia de soro, e especialmente àqueles em que as inoculações de proteína estranha foram repetidas, devem ser considerados como hipersensíveis. Constatada a relação recíproca entre a proteína equina e as emanções de cavalo, quanto à sensibilidade, sempre é prudente inocular cuidadosamente os indivíduos que lidam com cavalos.

## QUADRO VI

## SINTOMAS TÍPICOS DE CHOQUE ANAFILÁCTICO

Caso	Data	Nome	Sexo	Idade	ANTECEDENTES		Choque	Tempo primeiro sint.	Morte	Sintomas	Inflamação local	Comentários
					Alérgicos	Proteína inocul.						
1	16/1/28	J. S.	f.	9 a.	neg.	Antitox. (1926) Tox.-antitoxina (1927)	15.000 unidades antitox.dif.	2'	120'	Dispneia-urticária defecação urina	não	A inoculação de adrenalina não deu resultado.
2	5/3/30	G. H.	m.	7 a.	nrg.	Tox.-antitoxina (1928)	40.000 unidades antitox.dif.	1/2'	5'	Dispneia	não	A inoculação intradérmica foi negat.
3	29/6/30	R. S.	f.	5 a.	3 irmãos com urticária	Tox.-antitoxina (1927)	1.000 unidades antitox.dif.	2 - 3'	10'	Dispneia-urticária	sim	
4	10/7/30	A. K.	f.	9 a.	neg.	1.000 unidades antitoxina	20.000 unidades antitox.dif.	15'	60'	Dispneia - vômitos	sim	Prova cutânea neg. Injeção de adrenalina não deu result.
5	3/3/29	W. L.	f.	4 a.	neg.	Tox.-antitoxina (1927)	10.000 unidades antitox.dif.	3'	30'	Dispneia-urticária	não	Escarlatina uma semana antes.
6	21/8/30	J. K.	f.	32 a.	neg.	Inoculaç. prévia do soro	1.000 unidades antitox.dif.	3'	30'	Dispneia-tosse	não	
7	19/1/28	D. J.	f.	15 a.	neg.	Tox.-antitoxina	1.000 unidades antitox.dif.	6'	60'	Dispneia-urticária	não	
8	15/6/28	J. R.	f.	24 a.	asma equina	Negativo	8.000 unidades antitox.dif.	1/2'	10'	Dispneia-urticária-cefaléia	sim	
9	6/8/26	L. Y.	m.	40 a.	Febre feno	12 inoculações prévias	?	1/2'	120	Dispneia-urticária	não	



E' recomendável fazer-se uma prova cutânea com o antígeno, embora tenha a mesma sido negativa em dois casos apresentados neste trabalho (Leitura após 20!). Peskin aconselha uma prova conjuntival, a qual empresta maior valor do que a cutânea. Sutliff e Finland aconselham instilar 1 a 2 gotas de uma diluição a 1/10 de sôro, no globo ocular.

O método conjuntival é certamente mais precioso que o cutâneo, porém certamente não é infalível.

*Modos de inoculação:* — Desde que os acidentes mais graves sobrevêm, após a inoculação venoso, ou pela punção ocasional de alguma vênula, deve-se evitar a via venosa.

Nas inoculações pela via subcutânea ou intramuscular deve-se puxar um pouco o embôlo da seringa para verificar-se não ter atingido ocasionalmente um vaso.

*Tratamento nos casos de choque:* — A inoculação de adrenalina e aplicação de um garrote acima do local inoculado devem ser as primeiras medidas. Entretanto a ação da adrenalina em casos extremos não tem correspondido à expectativa.

Hanzilik e Karsner demonstraram experimentalmente que a adrenalina é muito mais eficaz quando administrada simultaneamente com o antígeno, fato este confirmado por Duke; Bullova constata ótimos resultados com a inoculação de cloreto de cálcio na veia.

O Dr. Julio Novaes, segundo o Sr. Professor Garfield d'Almeida (24), obteve bons resultados experimentais com o clorureto de cálcio na prevenção do choque anafilático.

*Desensibilização:* — O método descrito por Besredka, em 1908, *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, e que consiste na inoculação repetida de doses crescentes, com intervalos de 10 a 30 minutos, é o mais vulgarizado.

*E' mesmo surpreendente como este método se vulgarizou na prática médica, embora ultimamente tenha recebido severas críticas em recentes publicações.*

Tuft relata um caso de morte consecutiva ao método. Blankenhorn relata igualmente um caso de falha de desensibilização.

Possui o autor 2 observações pessoais de choque, com o método desensibilizador. De Jovin relata um caso idêntico.

Existe um estreito paralelismo entre a desensibilização com proteína estranha e com extratos de substâncias várias. Ultimamente tem sido demonstrado que acidentes podem sobrevir mesmo após ter o paciente sofrido repetidas inoculações em curtos intervalos com extratos vários (tratamento de certos estados alérgicos).

## COTEJO DO ENVENENAMENTO DE A. V. COM OS FENÔMENOS DO CHOQUE ANAFILÁCTICO

Estabelecida em base ampla e segura, pela abundância da documentação exposta precedentemente, tãda a fenomenologia do acidente anafilático, é chegado o momento de compararmos o caso, que estudamos, com esse padrão, na intenção de deduzir logicamente, a verdade que essa comparação impõe.

Três são os pontos de referência fixados previamente para esse cotejo: os antecedentes, a sintomatologia e as lesões anátomo-patológicas.

*Antecedentes:* — E' facto bem estabelecido que os antecedentes do enfermo, ao ser observado pelo clínico, constituem o melhor, senão o único ponto de partida para um bom juízo diagnóstico.

No caso em aprêço temos a picada de uma serpente venenosa, para explicar tãda a sintomatologia observada.

E' verdade que outro antecedente foi invocado para justificar outro diagnóstico, embora não infirmasse o primeiro. A vítima, dizia-se, teria recebido anteriormente, a cêrca de cinco anos passados, uma injeção de sôro antitetânico profilático, que o sensibilizara.

Para elucidar êste ponto importante, requeremos à autoridade competente, certidão do socorro ou socorros prestados ao paciente na Assistência de Niterói, onde se afirma haver o mesmo recebido o sôro sensibilizante. Rebuscados cautelosamente os assentamentos daquela Repartição, nenhuma referência ao aludido socorro foi encontrada, no período dêstes últimos oito anos, o que nos leva a crer que, quando A. V., ao ser interrogado, antes do tratamento específico, declarou não ter recebido anteriormente qualquer injeção de sôro, falou a pura verdade.

Mas é possível que, posta de lado, a idéia de sensibilização adquirida, se apele para um estado alérgico natural.

Para assim proceder-se seria necessário que os sintomas observados aberassem completamente dos registados no envenenamento ofídico, obrigando a afastar o fator causal próximo e presumintivo, para procurar um outro hipotético e inseguro.

Como vimos, na primeira parte dêste trabalho, deu-se justamente o contrário. Os sintomas observados no caso em aprêço, ajustam-se perfeitamente aos de envenenamento de tipo neurotóxico.

*Sintomatologia:* — Os sintomas observados em A. V., comparados com os que ordinariamente se registam em casos de choque anafilático, constituem o segundo e mais importante ponto de referência.

## QUADRO VII

<i>No caso de A. V. observou-se:</i>	<i>Nos casos de choque anafilático observa-se:</i>
1.º) Perturbação visual.	Excepcionalmente observada no choque.
2.º) Queda das pálpebras.	Jamais observada no caso de choque.
3.º) Cansaço muscular.	Não registrado no caso de choque.
4.º) Cianose da face.	A palidez da face é a regra no caso de choque.
5.º) Perturbação da marcha.	Excepcionalmente observada.
6.º) Salivação.	Não observada no caso de choque.
7.º) Alteração da voz, seguida da afonia.	Não observada no caso de choque.
8.º) Dispnéia na fase adiantada.	Dispnéia imediata e com feição típica no caso de choque.
9.º) Fenômenos de paralisia progressiva.	Queda brusca ou acelerada no caso de choque (inconsciência).
10.º) Parada dos movimentos respiratórios, antes da parada dos batimentos cardíacos.	Observada excepcionalmente no caso de choque.
11.º) Conservação da consciência até os últimos momentos.	Perda de conhecimento desde o início do choque.
12.º) Asfixia e morte, por paralisia dos músculos respiratórios.	Asfixia por espasmo brônquico e perturbações da circulação sanguínea, no caso de choque.

CARACTERES ANÁTOMO-PATOLÓGICOS: — O terceiro ponto de referência é constituído pelas lesões anátomo-patológicas.

Pela classificação admitida por Gurd e Robertes, Lamson, Dean, Waldbott, Scheppe e outros, o caso em aprêço, do ponto de vista das lesões anatómicas, só poderia ser enquadrado em um dos três tipos seguintes, se fôsse possível sustentar-se a hipótese de choque anafilático; o bronco-espasmódico (tipo cobaio), o ângio-esplâncnico (tipo cão) e o tímico.

Ora, no caso em aprêço, não houve enfisema pulmonar, alteração anatómica constante em todos os casos subordinados ao primeiro tipo. Não houve tão pouco alteração notável do fígado, de volume e consistência normais, segundo observação pericial, não sendo possível conseqüentemente classificação no segundo tipo.

Não foi mencionada, no laudo, qualquer observação sobre o timo, o que se daria fatalmente se algo de anormal se apresentasse.

Por conseqüência, ainda do ponto de vista anátomo-patológico, o caso, que estudamos não se confunde com o que se observa ordinariamente no choque anafilático, não sendo possível incluí-lo em qualquer dos três tipos admitidos pelos anátomo-patologistas que se tem ocupado do assunto.

A conclusão única se impõe, como verdade oriunda dos fatos experimentais e de observação.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BELI RAM, M. B. (1923): Two fatal cases of snake bite. — The Indian Medical Gazette, 58, 585.
- (2) BHARDWAJA, A. C. (1925): "A case of cobra bite successfully treated with Fitz-Simon's polyvalent antivenomous serum". — The Indian Medical Gazette, 62, 472.
- (3) CALMETTE, A. (1907): "Les venins, les animaux venimeux et la serotherapie antivenimeuse". — Masson & Cie. Paris.
- (4) MARTIN, C. J. and LAMB, G. (1905): "Snake poison and snake bite".
- (5) TISDALL, H. F. and SEWELL, J. E. (1913): "Treatment anti-venin 24 hours after bite by tiger snake". — M. J. Australia, 1, 604-605.
- (6) LEE, H. H. (1912): "Fatal snake-bite". — M. J. Australia, 1, 132.
- (7) KELLWAY, C. H. (1929): "Venom of *Notechis scutatus*". — M. J. of Australia, 1, 348-358.
- (8) KELLWAY, C. H. (1930): "Observations on the certainly lethal dose of venom of black snake (*Pseudechis porphyricus*) for common laboratory animals". — M. J. of Australia, 2, 33-41.
- (9) BRAZIL VITAL (1914): "La defense contre l'ophidisme". — S. Paulo.
- (10) RICHET, C. (1923): "L'anaphylaxie". — Paris, p. 46.
- (11) RAMOND, (1924): "Conferences de cliniques medicales". — Paris.
- (12) BESREDKA, (1930): "Le choc anaphylactique". — Paris, p. 81.
- (13) LAMSON, R. W., (1924): "Sudden death associated with the injection of foreign substances". — J. A. M. A., 82, 1091. So-called fatal anaphylaxis in man, with special reference to the diagnosis and treatment of clinical allergies". — J. A. M. A., 1929, 93, 23, 1775.
- (14) WALDBOTT, G. L. (1932): "The prevention of anaphylactic shock with a study of nine fatal cases". — J. A. M. A., 98, 446.
- (15) ALMEIDA, Garfield de (1931): "Moléstias infecciosas". — Rio de Janeiro, 2.a edição, p. 65.
- (16) DEAN, H. R. (1922): "The histology of a case of anaphylactic shock occurring in a man". — Journ. of Pathol. and Bacteriology, 25, 305.
- (17) MENDELOFF, M. L. (1924): "A case of fatal anaphylaxis following the intravenous injection of anti-meningo-coccic serum" — J. A. M. A., 82, 1862.
- (18) DE LEE, J. B. (1924): "Fatal anaphylaxis following hemoplastin". — J. A. M. A., 89, 1566.
- (19) LOWENS, Harry (1927): "Anaphylactic shock". — J. A. M. A., 89, 1625.
- (20) BLANKENHORN, M. A. (1925): "Anaphylactic shock and failure of desensitization after administration of pneumococcus type I serum". J. A. M. A., 85, 325.
- (21) LAMSON, R. W. (1924): "Sudden death associated with the injection of foreign substances". — J. A. M. A., 82, 1091. — (1929): "So-called fatal anaphylaxis in man, with especial reference to the diagnosis and treatment of clinical allergies". — J. A. M. A., 93, n. 23, 1775.
- (22) SHEPE, W. M. (1930-1931): "Fatal anaphylaxis in man". — The Journ. of Lab. and Clin. Med., 16, 72.
- (23) WALDBOTT, G. L. (1932): "The Prevention of anaphylactic shock with a study of nine fatal cases". — J. A. M. A., 98, 446.
- (24) ALMEIDA, Garfield de — Obra citada, p. 78.

# ASCORBIRON

## Ampolas — Drágeas — Xarope

### Cada ampola de 2 cm<sup>3</sup> contem:

Ascorbato ferroso .....	10 mg
Ácido Ascórbico (Vit. C) ..	25 mg
Cloridrato de tiamina (Vit. B1) .....	10 mg
Riboflavina (Vit. B2) ....	0,20 mg
Água destilada ..q.s.....	2 cm <sup>3</sup>

### Cada drágea contem:

Ascorbato ferroso .....	0,050 g
Ácido Ascórbico (Vit. C) ..	0,050 g
Cloridrato de tiamina (Vit. B1) .....	0,005 g
Riboflavina (Vit. B2) .....	0,001 g
Excipiente ..q.s.....	0,200 g

### XAROPE — Cada 100 cm<sup>3</sup> contem:

Ascorbato ferroso .....	0,50 g
Ácido Ascórbico (Vit. C) .....	0,50 g
Cloridrato de tiamina Vit. B1) .....	0,125 g
Riboflavina (Vit. B2) .....	0,01 g
Extrato de Malte .....	2,00 g
Glicerina .....	5,00 g
Alcoolato de baunilha .....	5 cm <sup>3</sup>
Xarope simples .....	40 cm <sup>3</sup>
Água destilada ....q.s.....	100 cm <sup>3</sup>

### INDICAÇÕES

Anemias e anemias secundárias — Convalescença de doenças infecciosas — Na gravidez e no período post-partum, como fornecedor de reserva de ferro.

### MODO DE USAR

Ampolas — Adultos, 1 por dia, crianças, 1 em dias alternados-via intramuscular

Drágeas — 4 a 6 por dia, segundo critério médico

Xarope — 1 colher das de sopa para adultos e 1 colher das de sobremesa para crianças, às refeições.

### APRESENTAÇÃO

Caixas de 10 ampolas de 2 cm<sup>3</sup> e hospitalar com 100 ampolas

Tubos com 30 e 100 drágeas

Vidros com 160 cm<sup>3</sup>



## LABORATÓRIO XAVIER

JOÃO GOMES XAVIER & CIA. LTDA.

Rua Conde do Pinhal, 52 — Rua Tamandaré, 553

SÃO PAULO — BRASIL

DEPÓSITOS: { Rio de Janeiro  
                  { Porto Alegre  
                  { Belo Horizonte

REPRESENTANTES NOS DEMAIS ESTADOS

Consultores científicos:

Prof. Dr. DORIVAL DA FONSECA RIBEIRO e Prof. Dr. GENESIO PACHECO



## Contribuição ao estudo do veneno das glândulas das serpentes aglifas \*

*Drs. Vital Brazil e J. Vellard*

A existência de um aparelho inoculador de veneno foi, por muito tempo, olhada como a característica das serpentes pertencentes aos grupos das Solenoglifas e das Proteroglifas.

Pouco a pouco, porém, este conceito modificou-se, porque reconheceu-se em um outro grupo de serpentes, o das Opistoglifas, a existência de um aparelho de veneno, muito menos perfeito, constituído pela glândula parótida ou supralabial, em comunicação com um dente sulcado, mais desenvolvido que os outros dentes e colocado posteriormente. Além dos grupos acima mencionados, havia a considerar as serpentes completamente desprovidas de aparelho inoculador, as chamadas Aglifas, que eram tidas como desprovidas de secreção venenosa.

Trabalhos recentes, entretanto, vieram demonstrar que mesmo nas serpentes desprovidas de dentes, com as características anatómicas de aparelho inoculador se encontram glândulas de secreção tóxica, com função biológica similar às que se encontram nas serpentes de aparelho venenoso mais diferenciado.

LEYDIG em 1873, fazendo o estudo histológico comparado das diversas glândulas cefálicas das serpentes, não encontrou diferença essencial entre as glândulas supralabiaias das Aglifas e as glândulas venenosas das Solenoglifas ou Proteroglifas.

Poucos trabalhos foram publicados sobre este assunto e somente algumas espécies de Aglifas foram estudadas. A maior parte dos autores não atribui às glândulas supralabiaias das espécies pertencentes a este grupo senão um papel mais ou menos importante na digestão, sem apresentarem, contudo, fatos experimentais em abono desse modo de ver.

FAUST, entretanto, emite a opinião de que as glândulas salivares das Aglifas poderiam elaborar substâncias tóxicas úteis para capturar as suas presas. Mme. PHYSALIX divide as Aglifas

\* Trabalho publicado no "Brasil Médico", XXXIX (2.º vol.), 95, 1925.

em dois grupos, segundo a presença ou ausência da glândula supralabial que poderia existir ou faltar nas espécies de um mesmo gênero, possuindo secreção tóxica dotada das mesmas propriedades das glândulas das serpentes venenosas. O Dr. DORIVAL DE CAMARGO PENTEADO, nas "Memórias do Instituto de Butantã", em 1918, publicou um estudo histológico dos diversos grupos de glândulas da cabeça das Boídeas, das Aglifas e das Opistoglifas. Enfim, KRAUS, em algumas notas recentes, fez o estudo da toxicidade da secreção das glândulas salivares de algumas Aglifas brasileiras.

Estes poucos trabalhos, em consequência das condições imprecisas em que foram executados e a falta de detalhes das publicações, não permitem um juízo definitivo sobre a natureza da secreção das glândulas das Aglifas. Fomos assim levados a retomar esta questão, dando nesta nota preliminar os resultados de pesquisas sobre duas espécies nossas, a *Drymobius bifossatus*, cobra nova, ou jararacuçu do brejo, e a *Xenedon merremii* ou boipeva.

#### DRYMOBIUS BIFOSSATUS

Como as outras Aglifas possui esta espécie um certo número de glândulas cefálicas, de relações e funções diferentes. As glândulas supralabiais, que são as mais importantes, se acham situadas de cada lado da cabeça e ao longo do bordo externo do maxilar; são muito superficiais e, para descobri-las, basta destacar, delicadamente, a pele desta região, à qual estão muito aderentes. A olho nu, pode-se dividi-las em três partes, segundo seu aspecto: a porção posterior, que vai da comissura labial até a articulação do maxilar, de cor roseo-clara; a porção mediana esbranquiçada, mais larga, de aspecto granuloso, se estende para o meio do globo ocular; um sulco oblíquo a separa da parte anterior, longo cordão róseo e isso que se estende até a ponta do focinho, onde se junta a pequena glândula triangular, e a glândula rostral, que serve de traço de união entre as supralabiais de cada lado; esta glândula é cheia, sem cavidade interna; cada uma das duas partes possui uma estrutura diferente; a parte anterior e a posterior são simples glândulas mucosas; a parte mediana, ao contrário, é uma glândula granulosa. A glândula rostral é uma glândula serosa. Além destas glândulas principais existem ainda outras glândulas menos desenvolvidas; são as glândulas lacrimais, nasais, infralabiais e as sub-linguais anteriores e posteriores. As únicas destas últimas glândulas que merecem alguma atenção são as infralabiais. Não insistiremos, pois, sobre a descrição de todas estas glândulas, limitando-nos a indicar o excelente trabalho do Dr. DORIVAL DE CAMARGO sobre o

# FLEXAMINA

*vestal moderna*



**Climax**

# FLEXAMINA

Os recentes progressos no campo da nutrologia, determinados, em parte, pela importância cada vez maior prodigalizada a este setor da terapêutica, levaram o Laboratório Clímax, seguindo de perto os conhecimentos clássicos, à elaboração duma fórmula perfeitamente equilibrada, constituída por amino ácidos, vitaminas e sais minerais.

FLEXAMINA contém os *amino-ácidos* existentes no lisado de levedura, fatores obrigatoriamente acrescentados a dietas insuficientes, indispensáveis à terapêutica clínica nos organismos combatidos, nas enfermidades debilitantes e infecções várias, onde a par dos distúrbios na absorção, se acham notavelmente acelerados os processos catabólicos, dando em resultado policarência proteica. O lisado de levedura empregado encerra os principais amino-ácidos.

FLEXAMINA contém as *vitaminas* A, C, D e complexo B, (incluído o ácido fólico), todas perfeitamente dosadas de acordo com as necessidades mínimas diárias.

Dentre os *sais minerais*, foram incluídos aqueles que, segundo trabalhos recentes, nos pareceram mais indicados: cálcio, magnésio, manganês, cobre, zinco e cobalto.

Em virtude de um certo antagonismo existente entre o cálcio e magnésio, foram esses elementos separados, impossibilitando, assim, o deslocamento do primeiro à custa do magnésio, requisito que poucos têm observado e que é de primordial importância.

## INDICAÇÕES:

Para uso em todos os casos de deficiências vitamínicas e minerais, e como adjuvante no tratamento das anemias.

**LABORATÓRIO CLÍMAX, LTDA.**

CONSULTOR CIENTÍFICO: PROF. DR. JAIME REGALLO PEREIRA

(DA FAC. MED. DE S. PAULO)

RUA JOAQUIM TÁVORA, 519

SÃO PAULO

assunto, em o qual encontrará o leitor minuciosos e interessantes detalhes descritivos. Passaremos em seguida ao estudo da secreção das glândulas supralabiais.

*Preparação dos extratos glandulares.* — Para preparar extratos destas glândulas, retiramos as supralabiais de 3 exemplares adultos; o pêso médio de cada glândula era de 93 miligramas; estas glândulas foram trituradas em seguida em um pequeno gral com areia fina esterilizada e tratados depois por sôro fisiológico; a solução assim obtida, de aspecto espêsso, muito mucilaginosa, foi filtrada, em seguida, 3 vêzes em papel.

A reação da solução é neutra ao papel de turnessol.

*Toxicidade.* — A solução assim preparada revelou-se extremamente tóxica para os animais de laboratório tanto por via venosa como por via intramuscular. E' um veneno paralisantê, desprovido de tôda ação filogôgena: a paralisia motora é precoce, depois sobrevêm a da respiração; não há convulsões nem contraturas nem hemorragias, nem perturbações intestinais; o pombo é tomado de sonolência, procura manter-se sôbre as patas, depois cai em parésia, a respiração torna-se de mais a mais penosa, abre repetidamente o bico e morre sem convulsão alguma; pela necropsia não se encontra lesão alguma orgânica; o sangue não é coagulado.

No coelho os sintomas são muito semelhantes aos observados no pombo; a dispnéia é intensa, a pupila é a princípio fortemente contraturada, dilatando-se depois; o animal morre sem convulsões.

O pompo é muito sensível a êsse veneno, o coelho um pouco menos, o cobaio parece mais resistente. A morte por via venosa pode sobrevir em alguns instantes ou sobrevir em prazo bastante longo, conforme a dose injetada. A diferença entre as mínimas mortais, por via venosa e intramuscular, é muito grande.

Para o pombo e o coelho estabelecemos as seguintes mínimas mortais, que se referem ao pêso de substância glandular fresca.

Pombo que recebe 5 miligramas, por via venosa, morre em 7 minutos.

Pombo que recebe 2,5 miligramas, por via venosa, morre em 12 minutos.

Pombo que recebe 1 miligrama, por via venosa, morre em 49 minutos.

Pombo que recebe 0,5 miligramas, por via venosa, morre em 1 hora e  $\frac{1}{2}$ .

Coelho de 1 quilo, com 5 miligramas, por via venosa, morre em 50 minutos.



Um pombo tendo recebido 0,25 miligramas e um coelho 2,5 miligramas, por injeção intravenosa, se restabelecem depois de ter apresentado sinais de paresia.

Por via intramuscular, a mínima mortal, para o pombo, é de 2,5 miligramas, com sobrevivência de 12 horas.

Um cobaio de 359 gramas resistiu à injeção de 10 miligramas de veneno, por via intramuscular, não apresentando nenhuma reação local.

Estes algarismos naturalmente sujeitos à variação, segundo o estado fisiológico das glândulas, bastam para dar uma idéia de grande toxicidade das glândulas supralabiais desta espécie e são muito aproximados dos indicados por KRAUS em seu trabalho.

*Ação sobre os animais de sangue frio.* — Os animais de sangue frio são muito sensíveis à ação deste veneno. Uma peregrina (*Cycloramphus eleutherodactylus*) foi completamente paralisada em 5 minutos, depois da injeção subcutânea de 2,5 miligramas, morrendo ao cabo de 12 minutos; um outro exemplar desta espécie foi paralisado em 7 minutos, pela injeção na coxa, de 1 miligrama, morrendo em 20 minutos.

*Ação proteolítica, hemolítica e coagulante.* — O extrato das glândulas salivares, assim preparado, revelou-se completamente desprovido de ação hemolítica sobre as hemátias do coelho, mesmo em presença do soro inativado do cavalo e depois de uma permanência de 24 horas em estufa a 37°. Não possui igualmente poder coagulante sobre o plasma citratado a 1% e não impede a coagulação do mesmo plasma em presença de uma substância coagulante: não tem ação proteolítica, não digerindo a gelatina.

O soro sanguíneo da *Drymobius* é, pelo contrário, muito hemolítico.

*Poder antigênico.* — Não temos ainda dados positivos sobre as propriedades antigênicas deste veneno; atualmente temos vários animais em via de imunização. Pesquisamos, entretanto, o grau de imunidade da *Drymobius* em relação ao seu próprio veneno. Esta pesquisa foi levada a efeito de modo indireto, estudando o poder neutralizante do soro desta espécie em relação ao seu veneno. Começamos por verificar o grau de toxicidade do soro da *Drymobius* para o pombo, por invertebrados inferiores, bem como a de invertebrados superiores, foi assinalada por vários autores e atribuída, quer à presença do veneno no sangue (PHYSALIX) quer à existência nesse meio de elementos que servem à elaboração do veneno (CALMETTE). Estes dois modos de interpretar não podem ser admitidos pelo fato bem estabelecido e geral-

mente verificado do poder neutralizante do soro em relação ao veneno do próprio animal. Quer num quer noutro modo de ver, as condições de envenenamento seriam agravadas e não atenuadas pela adição do soro, como acontece. E' mais lógico e mais de acôrdo com os fatos experimentais e de observação admitir-se que todo o soro de espécie diferente ou estranha é tóxico, e que esta toxicidade é tanto maior quanto mais afastadas se acham as espécies na escala zoológica.

O soro da *Drymobius*, na dose de 1 c. c., provoca, no pombo, ligeiros sintomas de paresia; 0,5 dêste soro são perfeitamente suportados. Tomando, pois, esta última dose, verificamos que depois de um contacto de uma hora, *in vitro*, era capaz de retardar a morte provocada por doses elevadas de veneno e que neutralizava de modo seguro uma mínima para o pombo.

#### RESISTÊNCIA DA *DRYMOBIUS* AOS VENENOS CROTÁLICO E BOTRÓPICO

Como é sabido de um modo geral, as serpentes, quase refratárias à ação do seu próprio veneno, são muito resistentes aos venenos e outras espécies. A essa regra, há uma excepção para o veneno das espécies ofiófagas (*Elaps*), que matam pela ação da própria peçonha, à qual são naturalmente muito sensíveis tôdas as outras serpentes. Era, interessante examinar sob êste aspecto o soro da *Drymobius*, em relação aos dois tipos mais importantes de veneno, tomando, como anteriormente, o poder neutralizante do soro como indicador da resistência.

Verificamos que 0,5 de soro de *Drymobius* não neutralizam completamente uma mínima mortal de veneno crotálico (*C. terrificus*), morrendo o animal em experiência (o pombo) com grande sobrevivência.

Com o veneno botrópico (*L. lanceolatus*) tivemos, entretanto, um fato, à primeira vista paradoxal: assim é que verificamos que 0,5 do soro da *Drymobius* neutralizando apenas uma mínima mortal do próprio veneno, era capaz de neutralizar 0,2 de miligrama de veneno de *L. lanceolatus*, isto é, 10 mínimas mortais.

Procurando explicar a singularidade dêstes resultados fomos levados a outras experiências, tendo verificado que o soro da *Drymobius* é anticoagulante; de sorte que, quando se misturam *in vitro* o soro e o veneno botrópicos, temos coordenado as condições favoráveis a impedir a ação coagulante do veneno quando injetado na veia do pombo. Parece tratar-se, pois, não propriamente de uma ação antitóxica, mas de ação mecânica ou antagonista. Sobre êste assunto continuamos experiências tendentes a elucidar o mecanismo do fenômeno.

*Ação dos sôros antipeçonhentos sobre o veneno da "Drymobius".* — Os sôros anticrotálico e antibotrópico têm franca ação sobre este veneno, retardando a morte do animal em experiência, quando se emprega a mínima mortal. Quando se empregam doses de veneno superiores à mínima mortal, estes sôros se mostram negativos, pois animais por eles tratados, morrem mais rapidamente do que os que recebem veneno.

*Resistência do veneno ao calor e aos agentes químicos.* — Como os outros venenos de *Colubridae*, o da *Drymobius* é resistente ao calor. O aquecimento por 15 minutos a 80°, não altera o veneno; aquecido pelo mesmo lapso de tempo a 90° é ligeiramente atenuado, matando com sobrevivência de algumas horas; pela ebulição durante 1/4 de hora é completamente destruído.

Um contacto de 10 minutos com um soluto fraco de perman-ganato de potássio basta para suprimir completamente a toxicidade..

*Secreção da glândula rostral.* — Segundo a mesma técnica, pesquisamos a toxicidade da glândula rostral. Uma solução correspondente a 15 miligramas de substância glandular não determina no pombo, por injeção endovenosa, senão ligeiros sintomas que desaparecem rapidamente.

#### XENODON MERREMII

A *Xenodon merremii* é uma aglifa bastante afastada da *Drymobius*. Enquanto que esta última espécie não possui dentes, senão diferenciados, a *Xenodon merremii* tem dentes posteriores notavelmente desenvolvidos, mui semelhantes aos que se observam em algumas opistoglifas, com a diferença, porém, de não serem sulcados nem estarem congregadas as glândulas supralabiais. A disposição das glândulas é semelhante à da *Drymobius*; as supralabiais são, entretanto, mais volumosas e pouco aderentes à pele. Em três exemplares adultos o pêso médio de cada glândula supralabial foi de 106 miligramas. A glândula rostral é, ao contrário, muito reduzida. R. KRAUS coloca esta espécie no número das que examinou sob o ponto de vista da toxicidade da secreção das supralabiais, não fornecendo, entretanto, detalhes de suas experiências.

*Propriedades e toxicidade da secreção das glândulas supralabiais da "Xenodon".* — Procedendo do mesmo modo que na espécie precedente, preparamos um extrato em solução fisiológica das glândulas supralabiais desta espécie; a solução assim obtida era muito mais límpida e pouco mucilaginosa; a reação era neutra ao papel de turnessol.

Esta solução se revelou completamente atóxica para todos os animais de laboratório, apesar do emprêgo de doses elevadas de veneno por via venosa (105 miligramas no pombo); para os animais de sangue frio possui alguma atividade; assim, 5 miligramas por injeção subcutânea determinam a paralisia em 6 minutos em uma perereca (*Cycloramphus eleutherodactylus*) e a morte do mesmo animal com sobrevivência (34 minutos); 10 miligramas mataram em 7 minutos outra perereca do mesmo tamanho; 1 miligrama provoca em um minuto forte paresia posterior em um terceiro exemplar de perereca, que melhora, morrendo, entretanto, horas mais tarde.

*Ação hemolítica, proteolítica e coagulante.* — Esta solução é completamente desprovida de ação hemolítica ou coagulante; não impede a coagulação do plasma citratado por substâncias coagulantes.

*Propriedades do sôro da "Xenodon merremii".* — Como o sôro precedentemente examinado, o desta espécie mostrou-se ativo em relação ao veneno crotálico e botrópico; 0,5 cc. de sôro neutralizam francamente uma mínima mortal de veneno crotálico, determinando, com duas mínimas, grande sobrevivência; a mesma quantidade de sôro neutraliza 0,15 de miligrama de veneno de *L. lanceolatus*, isto é, cêrca de 7 mínimas mortais para o pombo.

Este sôro, como o da *Drymobius*, é anticoagulante, o que explica esta ação neutralizante elevada em relação ao veneno botrópico.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do que ficou exposto resulta claramente que as *Colubridae* aglifa, conquanto desprovidas de um aparelho inoculador de veneno, podem ser dotadas de uma glândula — a supralabial — de secreção tóxica e que para elas representa papel análogo ao das glândulas homólogas das espécies pròpriamente venenosas.

E' natural supor-se, com efeito, que as *Colubridae* aglifas, no momento da deglutição, inoculem, por meio dos ferimentos múltiplos, ocasionados por seus dentes lisos e cortantes, o produto de suas glândulas salivares e consequentemente o das supralabiais, que, como vimos, é tóxico para as espécies animais de que se alimentam ordinariamente.

De sorte que uma das funções desta secreção é a de matar a vítima de que faz repasto a serpente, tal qual como o que se observa com outras espécies de aparelho mais aperfeiçoado.

As Opisthoglifas representam um degrau superior, porque dispõem de aparelho bem mais aperfeiçoado: de dois ou mais den-

tes sulcados, mais desenvolvidos, colocados na parte posterior, guardando estreitas relações anatômicas com as glândulas supralabiais.

As funções biológicas deste aparelho são, sem dúvida alguma, as de matarem a vítima no momento de degluti-la.

As Proteroglifas, dispondo de dois dentes sulcados, colocados na parte anterior, tendo igualmente íntima conexão com a glândula de veneno, dispõem já de um aparelho bastante aperfeiçoado para matar a vítima, mesmo antes de empreenderem a deglutição.

As Solenoglifas, finalmente, dispõem de um aparelho aperfeiçoadíssimo, destinado à captura das suas vítimas, constituído pelas glândulas supralabiais muito desenvolvidas, com canal excretor, que vem ter de cada lado à base do dente inoculador; este é muito longo, curvo e dotado de bôca; em atividade, coloca-se em posição vertical, para ferir; os dentes inoculadores têm na base uma chanfradura, onde vem se oscular o canal excretor em ordem a estabelecer a comunicação entre a glândula de veneno e o aparelho inoculador; são dotados de um canal perfeito que se abre por uma fenda colocada um pouco acima da ponta.

As serpentes deste grupo, a que pertencem as mais perigosas espécies, matam constantemente, por meio do veneno, as suas vítimas antes de degluti-las.

Assim, pois, no sentido amplo do termo, mesmo as *Colubridas* aglifas, completamente inofensivas para o homem, devem ser consideradas venenosas, porque dispõem de uma glândula de veneno e que em condições especiais funciona como tal.

No sentido, porém, restrito do termo, só devem ser consideradas serpentes venenosas as que podem determinar acidentes graves ou mortais no homem. Neste caso se acham apenas as Proteroglifas, as Solenoglifas e, em casos excepcionais, as Opistoglifas.

## **Estudos Cirúrgicos**

**Dr. Eurico Branco Ribeiro**

**5 VOLUMES PUBLICADOS**

**Preço: Cr \$100,00 cada volume**

**Pedidos ao autor: Caixa Postal 1574 - São Paulo**



**SENHOR DOUTOR!****Pelargon**

Leite em pó completo,  
acidificado, adicionado  
de amido pré-cozido e  
açúcares selecionados.



O Sr. Doutor, por certo,  
procura atender às pe-  
culiaridades de cada  
organismo infantil.  
A variedade de pro-  
dutos dietéticos para  
crianças decorre, justa-  
mente, das recomenda-  
ções dos pediatras e  
dietistas.

**cada regimem...****Eledon**

Leitelho em pó  
semi-desnatado,  
modificador da  
flora intestinal.

**LACTOGENO**

Leite completo,  
enriquecido com  
gordura, lactose,  
glucose, sacarose  
e sais de ferro.

**SENHOR DOUTOR!****Nestogeno**

Leite parcialmen-  
te desnatado e  
adicionado de  
sacarose e mal-  
tose-dextrina.

**SENHOR DOUTOR!****SENHOR DOUTOR!****SENHOR DOUTOR!****...uma especialidade!**

# Optalidon

acalma a dôr  
sem entorpecer



## SANDOZ

ANILINAS, PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S. A.

SÃO PAULO: CAIXA POSTAL 4419

RIO DE JANEIRO: CAIXA POSTAL 2851

## Sôro contra o veneno da "*Lycosa raptoria*" Método de dosagem \*

Drs. Vital Brazil e J. Vellard

Numa primeira comunicação dividimos os venenos de aranhas em dois grupos, segundo o seu modo de agir sobre o organismo; uns, tais como os do *Ctenus nigriventer* e da *Trechona venosa*, especialmente estudados neste primeiro trabalho, são exclusivamente neurotóxicos, enquanto os do segundo grupo, quase que inteiramente desprovidos de acção geral, possuem uma acção local necrosante mais ou menos acentuada.

Já tendo estudado dois tipos bem diferentes de venenos neurotóxicos, ocupar-nos-emos, nesta segunda nota, de um veneno necrosante, o da "*Lycosa raptoria*", espécie muito comum nos arredores de São Paulo.

### ACIDENTES DETERMINADOS POR ESTA ESPÉCIE

O estudo deste veneno é importante na prática, pois numerosos acidentes mais ou menos graves lhe devem ser atribuídos.

Observamos pessoalmente diversos casos de araneísmo em S. Paulo, assim como obtivemos de diversos colegas preciosas informações sobre os acidentes locais determinados pelas aranhas nesta Capital e em seus arredores; estas observações, acompanhadas de fotografias, serão publicadas nas "Memórias do Instituto de Butantã". A sintomatologia de todos êsses casos é bastante uniforme, para nos levar a acreditar que fôsemos determinados pela mesma espécie de aranha. O doente sente, no momento da picada, uma dor assaz viva, mas passageira; pouco a pouco o membro ferido começa a tumefazer-se, ao mesmo tempo que a dor volta lancinante; no dia seguinte nota-se um edema considerável, com sufusão sanguínea, em cujo centro se distingue o lugar da picada, pela presença de uma pequena escara; não há, via de regra, hipertemia; por vêzes observa-se urti-

\* Nota prévia lida em sessão de 8 de maio de 1925 da Sociedade de Biologia e Higiene de S. Paulo e publicada no "Brasil Médico", XXXIX, 249, 1925.

cária generalizada, mas sem reação ganglionar; o estado geral é, em via de regra, bom; nos dias seguintes o edema se estende ainda mais podendo ocupar todo o membro, acompanhado algumas vezes de fíctenas; pouco a pouco a escara aumenta, um sulco de eliminação se forma e um aplaca de tecido necrosado, muitas vezes considerável, se elimina; a cura é lenta, a cicatriz indelevel e freqüente retrátil e dolorosa. Nos casos mais benignos, atribuíveis talvez a outras espécie, nota-se uma tumefação passageira, que pode ser acompanhada de urticária.

Quando os pacientes vêem a aranha determinadora do acidente, descrevem-na de tamanho médio, cor de cinza ou cinzento escuro. A paciente a que se refere um caso observado pelo Prof. Krauss e pelo Dr. Rocha Botelho se propôs a nos enviar alguns exemplares da aranha que a havia picado: eram de *Lycosa raptoria*. Fomos, assim, levados a pensar que, sendo esta espécie a mais comum nas velhas casas, e nos jardins da Capital e dos seus arrabaldes, fôsse realmente a responsável por estes acidentes.

#### ESTUDO EXPERIMENTAL

Para verificar experimentalmente este fato, retirámos, segundo a técnica indicada na nota precedente, as glândulas de diversos exemplares de *Lycosa raptoria* e, depois de triturá-las com areiafina esterilizada, tratamo-las por água de cal, filtrando o todo. As soluções assim preparadas foram injetadas em diversos animais de laboratório, quer por via venosa, quer por via hipodérmica, quer por via intramuscular. A despeito de haver-mos empregado doses assaz elevadas, os resultados foram bem mediocres. Por via venosa foi necessário exagerar-se enormemente as doses, para se conseguir matar o animal em experiência; por via hipodérmica ou intramuscular, contra a nossa expectativa, não tivemos senão fraquíssima reação local. Modificamos a nossa técnica, empregando o soro fisiológico como veículo ao invés da água de cal; isso porém, sem melhor resultado. A fim de nos aproximar o mais possível das condições naturais em que se verificam os acidentes de araneísmo, nos quais, em virtude da exiguidade dos ferrões e da rapidez do ataque, o derma é exclusivamente interessado, praticamos, no cobaio, várias injeções intradérmicas, provocando reações mais ou menos acentuadas, sem todavia, chegar à necrose.

Foi então que, desconfiando que a diluição de nossas soluções constituísse talvez a causa destes insucessos, separámos um merto número de glândulas frescas de *Lycosa* e procuramos obter o veneno puro por compressão direta das glândulas, servindo-nos, para isso, de um pequeno bastão de vidro. Para facilitar

a injeção, juntamos ao veneno puro duas ou três gotas de glicerina. Um décimo de centímetro cúbico deste líquido, injetado no derma de um cobaio, determinou, em 24 horas, uma larga escara e tumefação de toda a região, de aspecto idêntico às observadas ordinariamente nos acidentes naturais. O veneno, aplicado diretamente sobre a pele escarificada, não determina lesões tão características como as que são observadas por injeção intradérmica.

A *Lycosa raptor* pode, pois, ser acusada, pelo menos, como responsável pela maioria dos acidentes locais observados entre nós em consequência de picadas de aranha.

A ação geral deste veneno é fraquíssima. Assim é que por via venosa, no pombo, na dose elevada de  $2\frac{1}{2}$  miligramas, não determina sintomas de envenenamento. Na dose de 3 miligramas fulmina este animal.

### IMUNIZAÇÃO

Estabelecido o papel desempenhado por esta espécie nos acidentes naturais, pensamos, como era natural, em preparar um soro específico contra este veneno. Uma primeira experiência de imunização, levada a efeito no Instituto Vital Brazil, em Niterói, nos havia demonstrado a possibilidade de obter-se um soro ativo contra os venenos de aranha.

Uma solução de veneno em água de cal, glicerizada a 40%, dosando seis glândulas por centímetro cúbico, foi preparada e amadurecida durante um mês. Para animal de experiência tomamos, como da primeira vez, o carneiro.

A imunização do carneiro B. durou três meses: de 12 de janeiro a 28 de março, com injeções diárias, tendo se começado com dose extremamente fraca e aumentando-se diariamente segundo uma progressão aritmética, e de uma semana para outra, segundo uma progressão geométrica. No começo do processo de indemnização, tivemos de suspender as injeções por alguns dias em consequência de se apresentar o animal com diarreia. Retomadas depois do restabelecimento do animal, foram as injeções feitas, com a maior regularidade, durante todo o período da imunização, sem modificação notável do peso e da temperatura do animal. A dose inicial foi de 0,1 de glândula e a última dose de 440 glândulas.

### MÉTODO DE DOSAGEM DO SORO ANTILICÓSICO

Sendo de ação local intensa, ao lado de efeito geral nulo, o caráter principal do veneno de *Lycosa*, não seria lógico empregar-se para dosagem do soro antilicósico o mesmo método que



empregamos para dosagem dos sôros contra o veneno das serpentes, cuja ação geral é dominante.

Influindo a diluição do veneno sobre os fenômenos locais, dever-se-ia evitar a mistura de soro veneno, que empregamos nos outros métodos de dosagem. Procuramos, pois, estabelecer em primeiro lugar as condições e as doses de veneno capazes de produzir, de modo seguro e constante, fenômenos locais intensos acompanhados de necrose. Depois de várias experiências fixamos a dose de 5 miligramas de veneno seco, dissolvida em 1 c. c. de soro fisiológico, como a mais conveniente. De fato, já na dose de 2 miligramas de veneno seco, em 1 c. c. de soro fisiológico, este veneno determina, em 24 horas, a formação de uma escara de um centímetro de diâmetro.

Uma outra consideração que nos levou a fixar em 5 milímetros de veneno seco a dose-padrão para medida de soro, foi tomar uma dose seguramente superior à média, que podem fornecer as aranhas, podendo assim uniformizar nosso método de dosagem, de modo a empregá-lo para todos os venenos de efeitos locais.

Mesmo os maiores exemplares de *Lycosa raptoria* fornecem, em média, dois miligramas de veneno, não excedendo de 4 miligramas, quantidade que se pode obter das maiores aranhas que temos estudado; de sorte que a dose de 5 miligramas seria mais que suficiente para nivelar possíveis diferenças de capacidade glandular.

Verificamos, então, que o soro que havíamos preparado contra o veneno de *Lycosa raptoria* impedia a ação necrótica deste, quando injetado na veia do animal em experiência. Podemos assim estabelecer como unidade anti-necrosante a quantidade de soro capaz de impedir a ação necrosante do veneno, na dose de 5 miligramas, quando injetado no derma do animal. A número de unidades antinecrosantes era fornecida pela diluição do soro, como no caso de dosagem do soro antidiftérico.

Como animal de experiência tomamos o coelho, que se presta melhor que o cobaio às injeções intradérmicas, elegendo para ponto de inoculação a orelha, não só pela maior facilidade das injeções, como pela de leitura dos resultados.

Para a primeira dosagem tomamos quatro coelhos de cerca de 1 quilo e 200 gramas de peso. O primeiro coelho, servindo de testemunha, recebeu 5 miligramas de veneno seco de *Lycosa*, dissolvido em 1 c. c. de soro fisiológico, no derma da face superior de uma das orelhas; 3 horas depois a orelha tinha dobrado de volume na base; toda a face superior, violácea e quente, era sede de um edema marcado por uma placa branca de necrose, visível na face inferior da orelha; nos dias seguintes o edema começou a diminuir, enquanto que se formava sobre as duas faces

da orelha uma larga escara, que se eliminou depois de muitos dias, deixando um grande orifício na orelha do coelho.

Um segundo coelho recebeu por via intradérmica a mesma quantidade de veneno que o testemunha e imediatamente depois, por via venosa, 1 c. c. do sôro a dosar.

Um terceiro coelho recebeu primeiro 1 c. c. do sôro por via endovenosa e uma hora depois a injeção intradérmica de veneno.

Um quarto e último coelho recebeu, primeiro, veneno por injeção intradérmica, e uma hora depois o sôro sempre por via venosa.

Nos três animais tratados pelo sôro, quer preventivamente, quer simultaneamente, quer posteriormente à injeção de veneno, os resultados foram semelhantes; 3 horas depois da injeção notara-se um edema moderado da orelha, a face superior muito vermelha era sede de uma leucocitose intensa e de abundante serosidade, que minava através do ponto de inoculação; na manhã seguinte o edema havia quase desaparecido e não se notava traço algum de escara; 48 horas depois, não persistia senão uma ligeira vermelhidão local; não houve acidente algum tardio. O sôro injetado, por via venosa, mesmo uma hora depois da inoculação do veneno, se mostrou capaz de impedir a ação necrosan-



Vital Brazil ao ser homenageado no Instituto Butantan, em 1948

te dêste último, reduzindo-a a simples fenômenos de defesa local, acompanhada de intensa leucocitose.

Êstes primeiros resultados obtidos nos levaram a procurar verificar, segundo o método indicado, a dosagem exata do sôro.

Foram assim preparadas duas diluições do sôro; uma ao décimo e outra ao centésimo. Dois coelhos receberam cada um 5 miligramas de veneno no derma da orelha; 15 minutos depois por via venosa 1 c. c. respectivamente da 1.ª e da 2.ª diluição. Êstes dois animais não apresentaram senão uma ligeira reação local, sem formação de escaras e sem necrose consecutivas.

A dosagem procurada estava, pois, superior a 100 unidades. Tomamos mais dois coelhos, injetando em cada um dêles, a dose de veneno no derma e, respectivamente, na veia 1 c. c. das diluições a 1 por 500 e a 1 por mil. O que recebeu a 1 por 500 teve um edema bastante intenso, pouca serosidade e, dois dias depois da injeção, uma pequena placa de necrose, seguida de escara muito limitada. O outro coelho que recebeu sôro a 1 por mil apresentou forte edema, acompanhado de fraco corrimento seroso e de uma placa de necrose e escara assaz extensas se bem que menor da que foi observada no animal testemunha e não interessando senão a face superior da orelha.

Estas últimas experiências nos levaram a considerar a actividade do sôro entre 10 e 500 unidades. Ensaiamo-lo, pois, com 250 unidades. O coelho que nos serviu para esta verificação não apresentou, com efeito, senão uma reação fraca local, acompanhada de intensa reação leucocitária e não apresentou formação alguma de escara ou de placa necrótica.

O sôro obtido é, pois, capaz de proteger contra a necrose, em uma diluição a 1 por 250, dosando assim pelo menos 250 unidades por centímetro cúbico, dosagem esta por nós adotada.

### 1.ª APLICAÇÃO DO SÔRO ANTILICÓSICO NO HOMEM

Já estavam escritas estas notas, quando fomos procurados em Butantã por um homem forte, de 40 anos de idade pouco mais ou menos, de nacionalidade portuguesa, negociante ambulante de leite, residente na estrada de Santo Amaro. Referiu-nos êle haver sido picado por uma aranha escura, de tamanho médio, nas seguintes circunstâncias:

Depois de haver vendido o leite pela manhã, regressava êle para casa, em seu pequeno veículo, onde colocara um cacho de bananas que havia comprado; uma aranha que se escondia muito provavelmente no cacho de bananas, sentindo-se incomodada com a trepidação do veículo, saiu do seu esconderijo e subira-lhe sem que o presentisse, pelas pernas até atingir-lhe o pescoço; nesse

ponto sentindo o contacto do repugnante aracnídeo, instintivamente lançava-lhe a mão e fôra por êle picado.

Duas horas depois do acidente apresentava-se o paciente em Butantã à procura de socorro médico. Acusava dor intensa na região ofendida, dôr essa que se irradiava para a cabeça e para as espaldas; tinha o pescoço imobilizado pela defesa natural contra a dor e contra a reação local nesse momento bastante intensa. Examinando-lhe a parte ofendida encontramos forte eritema, acompanhado de edema muito pronunciado, na região infratróidea anterior, limitado por um espaço triangular com cêrca de cinco centímetros da base ao vértice e em cujo centro conseguimos divisar um pequeno ferimento produzido pelo ferrão da aranha. O estado geral do paciente era bom; temperatura e pulso normais. Só dor intensa e fenômenos locais.

Pensamos, pois, tratar-se muito provavelmente de um acidente determinado pela *Lycosa raptoria*.

Era uma excelente oportunidade de ensaiar, pela primeira vez no homem, o nosso sôro anti-licósico. Foi o que fizemos, injetando subcutâneamente no braço esquerdo do paciente 10 c. c. de sôro.

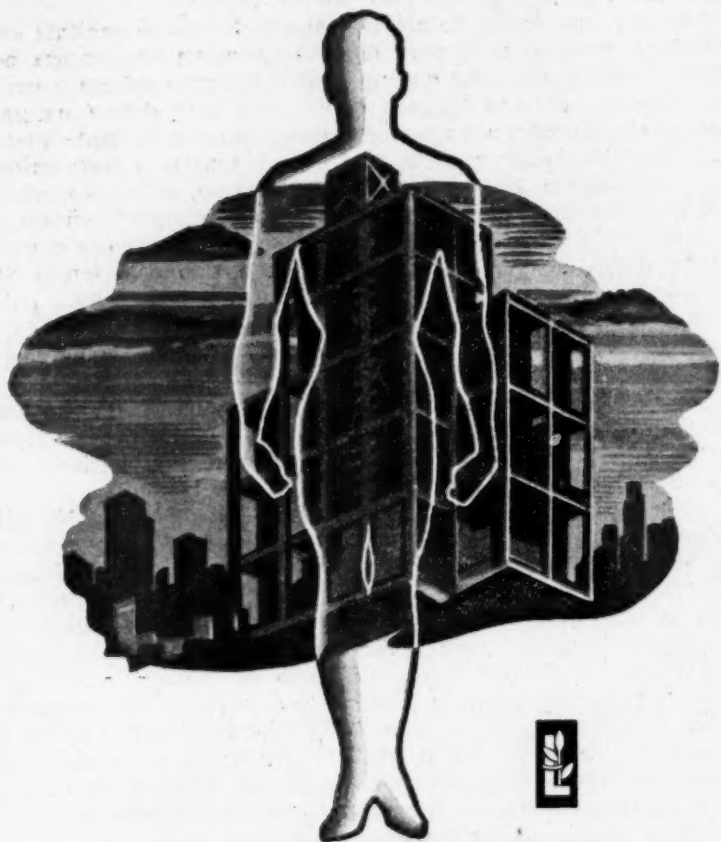
Mandamo-lo para casa recomendando-lhe repouso. No dia seguinte, logo pela manhã, fomos visitar o nosso doente, ansiosos por verificar o efeito terapêutico do sôro. Não o encontramos mais em casa, pois o doente dormira bem a noite e sentindo-se bem, ao despertar, saíra para as suas ocupações habituais.

Tendo deixado recado, para que o doente nos procurasse mais tarde, em Butantã, tivemos ocasião de examiná-lo algumas horas depois. Os fenômenos locais haviam regredido completamente, de sorte que apenas notava-se ligeira vermelhidão no lugar da picada. Informou-nos o paciente que as dores continuaram ainda, por algumas horas, depois da injeção do sôro, até que, à noite, tendo-se atenuado progressivamente, conseguira conciliar o sono e dormir profundamente.

Ao apresentar êste caso, em que se evidenciou, mais uma vez, o valor da soroterapia para combater os acidentes determinados por animais venenosos, temos o prazer de informar aos colegas que possuímos uma pequena partida dêsse sôro à disposição dos que, tendo oportunidade de tratar de tais acidentes, se comprometam a nos fornecer as observações que porventura fizerem com a aplicação dêsse precioso recurso terapêutico.

Ficaremos extremamente gratos aos colegas que quiserem nos comunicar casos de araneísmo de sua observação clínica ou de seu conhecimento.

**RADON — nos reumatismo**



# PROTEINOIDE

*Labor*

GRANULADO DE ALTO TEOR DE  
PROTEINAS DE SABOR AGRADA-  
VEL CONTENDO TODOS OS AMI-  
NO ACIDOS ESSENCIAIS

LABORTERAPICA S.A.  
SANTO AMARO (SAO PAULO)



## Action coagulante et anticoagulante des venins \*

**Vital Brazil**

*Ex-directeur de l'Institut de Butantan*

**J. Vellard**

*Ex-assistant de l'Institut de Butantan*

### I. — ACTION COAGULANTE ET ANTICOAGULANTE DES VENINS.

C'est un fait établi depuis longtemps que certains venins de serpents ont la propriété de provoquer, *in vivo*, la coagulation massive du sang des animaux mordus, tandis que d'autres venins ophidiens déterminent, au contraire, l'incoagulabilité sanguine. D'une et l'autre de ces deux actions opposées ont plus d'une fois été attribuées, par différents auteurs, à un même venin.

La littérature sur ce sujet est très vaste, abondante en contradictions, venant de la généralisation injustifiée des faits observés et surtout de défauts de technique; nous nous limiterons à indiquer les plus importants de ces travaux et à synthétiser les résultats obtenus, avant d'exposer nos propres recherches.

Les premiers auteurs ayant abordé cette étude se sont limités à constater les lésions d'autopsie chez les individus succombant accidentellement à la morsure des serpents, ou chez des animaux d'expérience. Fontana (1), l'un des premiers, signalait l'incoagulabilité habituelle du sang, déterminée *in vivo* par le venin de *Vipera berus*, observation souvent confirmée depuis, entre autres par Mosso (2), Romiti (3), Phisalix (4) et Delezenne (5). J. B. de Lacerda (6) a vérifié l'incoagulabilité habituelle du sang des animaux qui succombent à l'action des venins de serpents brésiliens, observation confirmée, quelques années plus tard, par l'un de nous (Vital Brazil (7)). Fayrer (8) a presque toujours observé l'incoagulabilité sanguine avec les venins de *Viperidæ* indiens, tandis que le sang coagulait normalement avec ceux des *Colubridæ* de la même région; Lamb (9), Rogers (10), Arthus (11) ont constaté l'action anticoagulante, *in vivo*, du venin de *Naja*, et Baujean (12) celle du venin de *Bitis arietans*; le sang a été trouvé fluide par Fayrer, Wall (13) et divers autres auteurs, à l'autopsie de personnes ayant succombé à la morsure de *Vipera russellii*.

\* Trabalho publicado em "Annales de l'Institut Pasteur", Paris, XLII, 403, 1928.

D'autres auteurs ont constaté, au contraire, la coagulation intravasculaire massive du sang avec divers venins, tels Brainard (14) avec celui de *Crotalus adamanteus*, Lamb et Rogers à l'autopsie des animaux de laboratoire inoculés avec le venin de *Bitis arietans* et de *Bungarus fasciatus*. Weir Mitchell (15) et Reichert (16) ont été les premiers à expliquer ces divergences, en montrant que le venin de *Crotalus adamanteus* peut provoquer soit la coagulation massive du sang lorsque la mort survient peu de temps après l'injection, soit, au contraire, l'incoagulabilité lorsque la survie est assez longue. De nombreux travaux postérieurs, de Heidenschield (17), de Lamb, de Rogers et surtout de C. J. Martin (18) et d'Arthus ont mis en évidence que de nombreux venins ophidiens déterminent une première phase courte dans laquelle la coagulabilité sanguine est augmentée, suivie d'une seconde période plus ou moins longue d'incoagulabilité; suivant la dose de venin injectée et la voie d'introduction les animaux peuvent succomber dans l'une ou l'autre de ces périodes, expliquant ainsi les discordances si fréquentes entre divers auteurs à propos de l'action d'un même venin.

Arthus a même pu amener un animal, par l'injection répétée de petites doses d'un venin coagulant, à supporter une dose massive de ce venin, ou d'un autre venin coagulant, sans que se manifeste l'action thrombosante; il ne s'agit pas d'une action spécifique, mais d'une simple modification de l'état physicochimique du sang devenu momentanément incoagulable.

La difficulté de réaliser, *in vivo*, des observations très précises a conduit la plupart des auteurs à étudier de préférence, *in vitro*, l'action des venins sur la coagulation sanguine, utilisant leur propriété, signalée d'abord par Lamb, de coaguler le plasma citraté ou oxalaté; les plasmas chlorurés, fluorés, peptonés, à l'extrait de tête de sangsues ou simplement refroidis, ont été plus rarement employés. Cette méthode d'examen, *in vitro*, a permis d'analyser de mode plus complet l'action des venins sur la coagulation.

D'après Lamb, les venins de *Viperidae* indiens, de *Crotalus adamanteus* et du *Bungarus fasciatus* sont coagulants, tandis que celui de *Naja tripudians* empêche la coagulation du plasma recalcifié; de nombreux auteurs ont repris cette étude l'appliquant à d'autres venins; parmi les principaux travaux nous citerons spécialement ceux de C. J. Martin (*Colubridae* australiens et *Viperidae* indiens), de Rogers (espèces indiennes), de Calmette (19), de Noc (20), de Massol (21), de Vital Brazil (sur les espèces brésiliennes), de Morawitz (22), d'Arthus, de Mellaby (23), de K. Yamaguti, sur les espèces de *Formosa* (24), et de Houssay, Negrette et Sordelli (25). Généralement les venins de *Colubridae*, à l'exception des espèces australiennes, sont cités comme anticoagulants *in vitro* et *in vivo*, ou inactifs *in vivo*, tandis que

la plupart des venins de *Viperidæ* seraient coagulants *in vivo*, tandis que la plupart des venins de *Viperidæ* seraient coagulants à faible dose et anticoagulants *in vivo* et *in vitro* à dose plus élevée; les exception sont d'ailleurs nombreuses.

Le mécanisme par lequel les venins agissent sur la coagulation sanguine a été interprété de divers modes; pour les uns, l'action des venins coagulants serait due à la présence d'un ferment particulier, analogue au fibrin-ferment du sang (C. J. Martin, Baratt (26), Arthus); au contraire, d'après Mellamby, les venins coagulants agiraient non pas comme une thrombine, mais comme une kinase intervenant dans la première phase de la coagulation; d'autres auteurs, tels que Delezenne et Phisalix, pensent que les venins agissent indirectement, en mettant en liberté, aux dépens de divers éléments de l'organisme, surtout des leucocytes, des substances coagulantes ou anticoagulantes.

Morawitz, Mellamby, Hirschfeld et Klinger (28), ont attribué à une antikinase, agissant sur la première phase de la coagulation, l'action anticoagulante du venin de *Naja* et d'autres *Colubridæ*.

Calmette et Noc rattachent la double action, coagulante à faible dose et anticoagulante à dose plus élevée, des venins de *Crotalus* et de *Lachesis* à la coexistence, à côté d'un ferment coagulant, d'un ferment protéolytique, agissant on seulement sur le coagulum déjà formé, mais encore sur les propres albumines sanguines.

Houssay et Negrette, étudiant l'action de divers venins ophidiens sur les différentes phases de la coagulation, concluent que leur action est complexe et variable suivant les venins; tous détruisent le citozyme et serraient ainsi anticoagulants, mais les venins coagulants possèdent, en outre, une thrombine spécifique, venant masquer cette première action; certains venins protéolytiques altèrent de plus le sérozyme et d'autres le fibrinogène (*Lachesis*, *Ancistrodon* et quelques *Crotalus*).

Par ce rapide exposé, on voit que, suivant les auteurs, non seulement les mêmes faits sont interprétés différemment, mais que souvent des propriétés diamétralement opposées ont été attribuées à un même venin. Ce sont ces divergences qui nous ont engagé à reprendre, avec plus de détails, les recherches réalisées antérieurement par l'un de nous (Vital Brazil) sur ce sujet.

## TECHNIQUE

De nombreuses techniques ont été proposées pour l'étude *in vitro* du pouvoir coagulant des venins. La plupart des auteurs, notamment Lamb, Martin, Calmette, Noc, Vital Brazil, Baujean, Arthus, ont mesuré directement le pouvoir coagulant d'un venin d'après

le temps nécessaire à une quantité déterminée de ce dernier pour coaguler un volume fixe de plasma. Le détails de l'expérience diffèrent beaucoup d'un auteur à l'autre: la préparation des plasmas citratés, oxalatés, fluorés, etc., et leur origine, lapin, cheval, mouton, etc., sont très variables; la plupart des auteurs attachent plus d'importance au mode de préparation qu'à l'origine des plasmas, au point que certains n'indiquent même pas l'origine du plasma employé ou travaillent indifféremment avec des plasmas de diverses provenances; la quantité de venin est également très variable, généralement fixe ou variant dans d'étroites limites, de 0,1 à 1 ou 2 milligrammes, doses trop fortes pour de nombreux venins déterminant, en quelques secondes, la coagulation totale du plasma sans permettre d'apprécier les détails de l'expérience; certains auteurs enfin utilisent le sang total, d'autres de plasma privé d'éléments; l'influence du volume et celle de la température n'ont pas été bien étudiées et varient beaucoup d'un travail à l'autre ou dans le cours du même travail. Les résultats obtenus à l'aide de techniques si différentes et dans des conditions si variées sont naturellement divergents et ne permettent aucune étude comparée.

Quelques auteurs cherchant à analyser plus minutieusement l'action des venins ont utilisé des méthodes indirectes (Morawitz, Mellamby, Hirschfeld et Klinger, Houssay, Sordelli et Sordelli et Negrette) faisant agir successivement les venins sur les différents éléments de la coagulation, sérozyme, citozyme, thrombine et fibrinogène. Ces techniques ont permis de mettre en évidence la complexité d'action des venins ophidiens dont plusieurs possèdent, en même temps, des fonctions antagonistes, mais elles sont extrêmement longues et délicates fournissant, en outre, des résultats susceptibles d'interprétations différentes, suivant la théorie que l'on admet sur le mécanisme de la coagulation sanguine.

### CHOIX D'UNE TECHNIQUE

Pour réaliser l'étude comparée de l'action coagulante des venins, nous avons essayé diverses techniques afin de choisir la plus pratique et la plus précise.

Nous avons d'abord employé la technique de Noc, soit originale, soit plus ou moins modifiée, d'jà utilisée par l'un de nous (Vital Brazil) dans des recherches antérieures:

A 1 cent. cube de sang de lapin, obtenu par ponction cardiaque et citraté à 2 p. 100, on ajoute 1 milligramme de venin à étudier dissous dans 1 cent. cube de sérum physiologique à 8 p. 1.000; de temps nécessaire pour obtenir la coagulation totale est déterminé par des lectures répétées de vingt en trente secondes.

Avec nos venins de *Crotalinae*, ce temps de coagulation est extrêmement court, variant généralement de quinze à cent vingt secondes, ce qui le rend très difficile à déterminer avec précision.

Une modification importante de cette technique, surtout utilisée par Houssay et Sordelli, emploie des doses progressivement décroissantes, notant encore le temps nécessaire à chacune d'elles pour coaguler complètement 1 cent. cub de plasma.

Voice quelques-uns des résultats que nous avons obtenus avec cette technique:

VENIN DE *Lachesis lanceolatus*.

1	milligramme de venin.	Coagulation	90 secondes
0,1	" " "	"	120 secondes
0,01	" " "	"	360 secondes
0,001	" " "	"	1.140 secondes
0,0001	" " "	"	3.120 secondes

AUTRE DOSAGE AVEC LA MÊME SOLUTION DE VENIN:

1	milligramme de venin.	Coagulation	120 secondes
0,2	" " "	"	120 secondes
0,01	" " "	"	160 secondes
0,005	" " "	"	210 secondes
0,001	" " "	"	540 secondes

VENIN DE *Lachesis Javaru*.

1	milligramme de venin.	Coagulation	60 secondes
0,1	" " "	"	120 secondes
0,01	" " "	"	480 secondes
0,001	" " "	"	1.440 secondes
0,0001	" " "	"	3.540 secondes

VENIN DE *Crotalus terrificus*.

1	milligramme de venin.	Coagulation	100 secondes
0,1	" " "	"	120 secondes
0,01	" " "	"	870 secondes
0,001	" " "	"	7.200 secondes

AUTRE DOSAGE AVEC LA MÊME SOLUTION DE VENIN:

1	milligramme de venin.	Coagulation	120 secondes
0,1	" " "	"	120 secondes
0,01	" " "	"	780 secondes

Sang ou plasma de lapin citraté à 2 p. 100.

Même avec cette modification, les résultats varient sensiblement entre deux dosages, réalisés avec le même plasma et la même solution de venin.

*Fixation du temps de l'expérience.* — Une des principales causes d'erreur provient de la difficulté de saisir le moment précis de la coagulation compète, obligeant à agiter fréquemment les tubes pour accompagner la marche de la réaction; cette agita-



tion trouble la coagulation, l'accélération à la phase initiale, la retardant au contraire quand elle est déjà suffisamment avancée.

Pour éliminer cette cause d'erreur, nous avons cherché à fixer le temps de la réaction, tout en faisant varier les doses de venin. Les protocoles déjà cités, ainsi que de nombreuses autres recherches, nous ont montré que les différences d'activité, relativement faibles lorsque l'on emploie des doses élevées de venin, deviennent de plus en plus marquées, à mesure que l'on abaisse la dose de venin et prolonge le temps d'observation; d'accord avec ces vérifications, nous avons fixé le temps de la réaction à une heure, délai qui nous a paru le plus favorable après de nombreuses expériences.

Une autre cause d'irrégularité dans les résultats est la difficulté d'apprécier exactement la coagulation totale du sang ou du plasma, surtout dans une série de tubes où la coagulation augmente progressivement. La pratique généralement adoptée de retourner le tube et de ne considérer, comme complètement coagulé, que celui dont le contenu ne glisse pas le long des parois fournit des indications discordantes suivant la manière de retourner le tube et le diamètre de ce dernier. Il est plus facile d'apprécier le commencement de la coagulation caractérisé par un léger flocon de fibrine.

Dans toutes nos recherches postérieures, nous avons adopté, comme indice du pouvoir coagulant du venin, le commencement de coagulation.

*Détermination des autres facteurs influençant l'action coagulante des venins.* — Les résultats obtenus, après avoir fixé ces premiers points, continuant à laisser à désirer en régularité et en précision, nous avons examiné successivement les différents facteurs internes et externes capables d'influencer ces expériences, c'est-à-dire, parmi les premiers, les solutions de venin et le plasma et, parmi les seconds, la température et le volume.

*Venin.* — Les solutions de venin employées étaient toujours récemment préparées à l'aide de venin étalon dissous dans du sérum physiologique stérilisé. Le même venin étalon nous a servi dans toutes ces expériences.

*Plasma.* — Dans nos premières recherches, nous avons utilisé le plasma de lapin citraté à 2 p. 100, obtenu par ponction cardiaque; attribuant l'irrégularité de nos résultats entre diverses séries d'expériences, au mode de préparation du plasma, nous avons, sur le conseil du professeur Alvaro Ozorio, essayé le plasma du même animal, fluoré à 3 p. 1.000; de plus, pour éliminer une possible action secondaire du venin sur les globules rouges ou les leucocytes, auxquels Phisalix et Delezenne attribuent le rôle principal dans la coagulation du sang, par les venins, le

plasma était privé par centrifugation ou décantation des éléments figurés.

Le plasma fluoré est plus sensible à l'action coagulante des venins ophidiens que le plasma citraté, les conditions expérimentales étant naturellement les mêmes ainsi que le montrent les protocoles suivants:

Plasma du lapin 27 fluoré à 3 p. 1.000.

VENIN DE *Lachesis lanceolatus*.

0,01	milligr. de venin.	Commencement de coagulation.	90 secondes
0,005	" " "	" " "	240 secondes
0,0025	" " "	" " "	360 secondes
0,001	" " "	" " "	480 secondes
0,0005	" " "	" " "	600 secondes
0,0001	" " "	" " "	1.500 secondes
0,000075	" " "	" " "	2.100 secondes
0,00005	" " "	" " "	2.940 secondes
0,000025	" " "	" " "	5.400 secondes

LE MÊME PLASMA CITRATÉ À 2 P. 100 AVEC LE MÊME VENIN:

0,01	milligr. de venin.	Commencement de coagulation.	300 secondes
0,005	" " "	" " "	540 secondes
0,0025	" " "	" " "	900 secondes
0,001	" " "	" " "	1.200 secondes
0,0005	" " "	" " "	1.500 secondes
0,0001	" " "	" " "	2.160 secondes
0,000075	" " "	" " "	2.700 secondes
0,00005	" " "	" " "	3.600 secondes
0,000025	" " "	" " "	7.800 secondes

Le pourcentage de fluorure de sodium indiqué généralement est de 2 à 3 p. 1.000; la proportion de 3 p. 1.000 est excellente, tandis que celle 2 p. 1.000 n'évite pas toujours la coagulation spontanée de plasma; le titre de fluorure peut d'ailleurs être sensiblement élevé pour préparer des plasmas spontanément très coagulables, de chien ou de chat, par exemple, sans modifier les résultats.

0 milligr. 01 de venin de *L. lanceolatus* + 1 cent. cube plasma du lapin 32 fluoré à 3 p. 1.000: coagulation cent vingt secondes.

0 milligr. 01 de venin de *L. lanceolatus* + 1 cent. cube plasma du lapin 32 fluoré à 6 p. 1.000: coagulation cent vingt secondes.

0 milligr. 01 de venin de *L. lanceolatus* + 1 cent. cube plasma du lapin 32 fluoré à 1,2 p. 1.000: coagulation cent trente secondes.

0 milligr. 01 de venin de *L. lanceolatus* + 1 cent. cube plasma du lapin 32 fluoré à 1,5 p. 1.000: coagulation deux cent quarante secondes.

Plus sensible aux ferments coagulants, et plus stable en relation aux sels de calcium, le plasma fluoré nous a donné des résultats remarquablement constants, quando il était fourni par un même animal; mais d'un lapin à l'autre les résultats ont continué à

différer, souvent dans de très grandes proportions, montrant ainsi que l'origine de ces variations provenait non seulement du mode de préparer le plasma, mais surtout du propre plasma.

*Variations spécifiques et individuelles de la sensibilité du plasma à l'action coagulante des venins.* — Une série énorme d'expériences, avec le plasma fluoré de nombreuses espèces animales, nous a permis de mettre en évidence les variations considérables de sensibilité du plasma à l'action coagulante des venins, non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi entre les individus d'une même espèce. Ces différences spécifiques ou individuelles ne gardent pas de relation directe avec la plus ou moins grande coagulabilité normale du sang, et un plasma, spontanément très coagulable, peut être peu sensible à l'action d'un venin très sensible à un autre.

De nos nombreux protocoles, nous citerons seulement les suivants qui montrent clairement les variations spécifiques et individuelles de la coagulabilité du plasma par les venins:

Lapin 7. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0004; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0001;

Lapin 10. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0001; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0001.

Lapin 18. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0002; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0002.

Cheval 45. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0007; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0002.

Cheval 30. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0002; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0002.

Cheval B. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0010; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0001.

Chien 6. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0001; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0001.

Chien 32. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0004; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 00015.

Chien 33. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0002; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0002.

Mouton K. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0003; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 00008.

Mouton L. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0001; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0001.

Mouton H. — Commencement de coagulation avec le V. de *Cr. terreficus*: 0 milligr. 0004; commencement de coagulation avec le V. de *L. lanceolatus*: 0 milligr. 0001.

Ces variations suffisent pour expliquer les divergences signalées entre différents travaux sur l'action coagulante des venins, dans lesquels sont utilisés sans distinction, pour la même recherche, des plasmas d'individus et d'espèces diverses.

Au contraire, la sensibilité du plasma du même individu, en conditions normales, et non soumis à l'immunisation contre les venins, est absolument constante.

Il faut employer toujours le plasma préparé du jour même; avec le temps les plasmas fluorés perdent leur stabilité et leur coagulabilité augmente rapidement, puis tend à se stabiliser après quelques jours; en dosant à des intervalles de vingt-quatre heures le plasma du cheval 27 immunisé contre le venin de *L. lanceolatus*, cueilli le 27 décembre et conservé à la glacière (+12°), nous avons obtenu les résultats suivants:

27 décembre 1926. Commencement de coagulation par le V. de *L. lanceolatus*, 0 milligr. 20.

28 décembre 1926: Commencement de coagulation par le V. de *L. lanceolatus*, 0 milligr. 20.

29 décembre 1926: Commencement de coagulation par le V. de *L. lanceolatus*, 0 milligr. 18.

30 décembre 1926: Commencement de coagulation par le V. de *L. lanceolatus*, 0 milligr. 14.

31 décembre 1926: Commencement de coagulation par le V. de *L. lanceolatus*, 0 milligr. 10.

Pour obtenir des résultats uniformes et comparables entre eux, il est donc indispensable d'utiliser comme réactif toujours le plasma du même animal, préparé dans les mêmes conditions; dans ce but, nous avons réservé un cheval seulement pour fournir le sérum et le plasma nécessaires à ces études sur la coagulation, sérum et plasma pris comme étalons et dont la stabilité fréquemment vérifiée s'est maintenue constante depuis trois ans.

*Température.* — L'influence de la température est très grande et, de même que pour les autres réactions biologiques, il existe un optimum, que de nombreuses expériences nous ont permis de fixer à 37°-38° (bain-marie); à une température plus basse, l'activité des venins est sensiblement diminuée, tandis qu'elle est à peine influencée par des températures plus élevées, même voisines du point de coagulation des albumines; certains venins, comme celui de *L. lanceolatus*, sont plus sensibles que d'autres (*Cr. terrificus*) aux variations de température.

*Influence de la température sur le pouvoir coagulant des venins.* — Venin de *Cr. terrificus* en milligrammes sur plasma de chevaux immunisés contre le même venin:

Numéro des chevaux	Température en degrés	Commencement de coagulation	Coagulation partielle +	Coagulation subtotale ++	Coagulation totale +++	Observations
3	17	0,10	0,12	0,16	0,22	La température de 17° a été obtenue à la glacière; celle de 37° au bain-marie.
3	37	0,09	0,11	0,14	0,20	
14	17	0,8	0,9	1,4	1,8	
14	37	0,7	0,8	1,3	1,5	

Venin de *L. lanceolatus* en milligrammes sur le plasma de chevaux immunisés contre le même venin.

Numéro des chevaux	Température en degrés	Commencement de coagulation	Coagulation partielle ++	Coagulation subtotale +++	Coagulation totale ++++	Observations
20	17	0,30	0,36	0,42	0,50	La température de 17° a été obtenue à la glacière; celle de 37° au bain-marie.
20	37	0,22	0,27	0,33	0,42	
25	17	0,18	0,22	0,26	0,31	
25	37	0,10	0,12	0,18	0,24	

Ce tableau montre la difficulté de comparer entre eux des résultats obtenus à la température du laboratoire, très variable suivant l'heure du jour, le climat et les saisons.

**Volume.** — Le volume doit être uniforme; dans la technique que nous avons adoptée, ce volume est toujours de 2 cent. cubes, soit 1 cent. cube de substance coagulante et 1 cent. cube de plasma; une dilution plus grande des principes actifs retarde la coagulation.

**Détermination du pouvoir coagulant d'un venin.** — A la suite de ces études préliminaires, nous avons adopté la technique suivante: dans une série de tubes à hémolyse, de calibre égal, on place des doses progressivement croissantes de venin, dissous dans du sérum physiologique à 80 p. 1.000, compétant de volume à 1 cent. cube avec le même sérum à chaque tube on ajoute 1 cent. cube de plasma fluoré à 3 p. 1.000; les tubes, inclus doucement par homogénéiser le mélange, sont placés au bain-marie à 37°; lecture une heure après en retournant chaque tube fermé par un doigt.

Pour faciliter l'exposé des résultats, nous avons adopté la notation suivante:



+ Commencement de coagulation, caractérisé par l'apparition d'une léger flocon fibrine.

++ Coagulation partielle; caillot mou, se fragmentant.

+++ Coagulation subotale; caillot ferme, glissant le long des parois sans se fragmenter.

++++ Coagulation totale; caillot ferme, ne se détachant pas du fond du tube.

D'accord avec cette technique, l'indice du pouvoir coagulant d'un venin est donc fourni par la plus petite dose de ce venin, déterminant en une heure à 37° le commencement de coagulation de 1 cent. cube de plasma étalon fluoré.

### ACTION ANTICOAGULANTE DES VENINS

A côté des venins coagulants, il en existe d'autres retardant ou empêchant in vitro la coagulation du plasma, même après addition de chlorure de calcium pour les plasmas exalates ou citrates.

Tous les venins anticoagulants n'agissent pas suivant le même mécanisme; certains se comportent comme des antikinases véritables, tandis que d'autres, fortement protéolytiques, altèrent profondément les albumines du plasma, rendant secondairement la coagulation impossible; dans ce travail nous ne nous occupons que des venins anticoagulants véritables.

La technique la plus employée pour cette étude est celle de Lamb,, qui consiste à ajouter, à 1 cent. cube de plasma citaté ou oxalaté, le venin à étudier, puis du chlorure de calcium; le retard plus ou moins grand de la coagulation du plasma récalcifié, qui peut même rester indéfiniment fluide, indique le pouvoir anticoagulant du venin. La présence des ferments protéolytiques dans de nombreux venins ophidiques trouble souvent la lecture des résultats, faisant attribuer à une action anticoagulante des phénomènes dus à la protéolyse.

Profitant des faits observés en étudiant l'action coagulante nous adopté pour l'étude de l'action anticoagulante la technique suivante, qui a le grande avantage de donner des résultats très constants et de réduire le nombre d'éléments étrangers au phénomène de la coagulation.

Trois choses sont nécessaires: une solution de venin dans du sérum physiologique, du plasma étalon fluoré à 3 p. 1.000 et du sérum étalon; ce sérum est du sérum normal de cheval, obtenu de jour même, et fourni toujours par le même animal, dont la stabilité, de même que celle du plasma, a été vérifiée par de nombreux dosages.

Dans une série de tubes à hémolyse, on place des doses progressivement croissantes du venin à étudier, complétant le volume à 1 cent. cube avec du sérum physiologique, puis 1 cent. cube de

sérum étalon; après quinze minutes de contact on ajoute 1 cent. cube de plasma étalon, et, après homogénéisation du mélange, on place les tubes au bain-marie à 37°; chaque série est complétée par des témoins ne contenant que du sérum et du plasma ou du venin et du plasma, le volume étant toujours maintenu à 3 cent. cubes.

La lecture est faite de quinze en quinze minutes, pendant une heure, afin de noter les petites différences dans le temps de coagulation; avec certains venins, il est nécessaire de faire d'autres lectures en deux, six, douze et vingt-quatre heures.

La distinction entre les venins anticoagulants et les venins protéolytiques est généralement facile, avec l'emploi des doses suffisamment échelonnées du venin; les venins anticoagulants suspendent simplement la coagulation qui tend à se produire avec un retard plus ou moins considérable sur les témoins, tandis que le contenu des tubes ayant souffert une action protéolytique reste au contraire toujours fluide ou se liquéfie après avoir présenté un état de coagulation plus ou moins avancé, d'où l'intérêt de prolonger l'observation pendant vingt-quatre heures.

Deux autres preuves permettent encore de caractériser l'action protéolytique: la diminution d'intensité de la réaction du biuret indiquant la transformation des albumines en albumoses, et le retard sensible de coagulation par la chaleur des tubes ainsi digérés (procédé Massol).

Avec cette technique, plusieurs venins considérés comme anticoagulants se sont simplement montrés protéolytiques.

L'indice du pouvoir anticoagulant d'un venin sera donc fourni par la plus petite dose de ce venin capable d'empêcher complètement en une heure, à la température de 37°, la coagulation de 1 cent. cube de plasma étalon fluoré par 1 cent. cube de sérum étalon, en l'absence de ferments protéolytiques.

#### DISSOCIATION DES ACTIONS COAGULANTE, ANTICOAGULANTE ET PROTÉOLYTIQUE

La coexistence dans un même venin de plusieurs ferments souvent antagonistes, les uns des autres, du moins en apparence, peut conduire à une appréciation erronée de l'action de ce venin; une action protéolytique intense peut, par exemple, se superposer à l'action coagulante et la masquer complètement.

C'est ce qui est arrivé avec le venin de serpents américains du genre *Ancistrodon*, *A. piscivorus* et *A. contortrix*, toujours classés comme anticoagulants, aux côtes du venin de *Naja*, et qui en réalité sont coagulants et protéolytiques.

En étudiant l'action coagulante de ces deux venins, notre technique nous avait relevé un commencement de coagulation, s'arrêtant brusquement et disparaissant; recherchant, ensuite, leur action anticoagulante, nous avons noté une forte action protéolytique commençant à s'exercer à la dose où s'arrêtait l'action coagulante. Cette coïncidence nous a naturellement conduits à soupçonner l'existence de deux actions antagonistes superposées.

Pour démontrer, de façon évidente, la dualité de ce phénomène, nous avons cherché à détruire, par l'action de températures progressivement plus élevées, l'un des deux ferments afin de ne conserver que le plus résistant. Avec les venins de *Crotalinae* américaines cette dissociation est facile, le ferment protéolytique, comme nous avons pu le vérifier, était détruit complètement entre 60° et 70°, tandis que le ferment coagulant, plus résistant, n'est qu'atténué à 100°; une exposition de quinze minutes à la température indiquée suffit pour obtenir des résultats très nets.

Nous donnons un de nos protocoles complets, montrant l'atténuation progressive et la disparition de l'action protéolytique avec l'élévation de la température simultanée de l'action coagulante.

La comparaison de ces deux tableaux montre, en plus de la dissociation des actions protéolytiques et coagulantes, l'action activante de faibles doses de venins sur la coagulation normale du plasma par le sérum.

De tels venins, indiqués comme anticoagulants par tous les auteurs, sont donc en réalité coagulants et protéolytiques.

*Résistance des ferments coagulants à la chaleur.* — Les coagulines des venins ophidiques ne sont pas également thermo résistantes. Tandis que l'action coagulante des venins des *Crotalinae* américaines des genres *Crotalus*, *Ancistrodon*, *Lachesis* n'est que légèrement atténuée à la température de 90°, le venin d'autres espèces *Vipera russellii*, *Lachesis flavo-viridis*, *Philodryas schotti*, perd une grande partie de son activité audessous de 80°; à propos de chaque venin nous indiquerons son degré de résistance.

Il n'y a pas de relation entre la température à laquelle coagulent les albumines des venins et l'atténuation de leurs propriétés coagulantes ou protéolytiques.

La plupart des venins coagulent entre 65° et 90° sans perdre leur action sur le plasma, tandis que le venin de *Lachesis flavoviridis*, qui ne se trouble que légèrement après avoir été chauffé quinze minutes à 75°, perd complètement, à cette température, son action coagulante.

**PHILERGON - Fortifica de fato**

TABLEAU I  
ACTION PROTÉOLYTIQUE DU VENIN D'ANCISTRODON  
CONFORTIX

Dose de venin en milligr.	Lecture				
	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	24 heures
<b>VENIN NON CHAUFFÉ:</b>					
Témoin, sans venin	++	++++	++++	+++++	+++++
0,05	++	+++++	+++++	++++, p	++, p <sup>2</sup>
0,10	+++	+++++	++++, p	++++, p	++, p <sup>2</sup>
0,50	+++	++++, p	++++, p	++, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>
1,00	+++, p	+, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
2,50	f, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
5,00	f, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 45°:</b>					
0,05	++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,10	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,50	+++	++++, p	++++, p	++++, p	++, p <sup>2</sup>
1,00	+++, p	+, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
2,50	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
5,00	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 60°:</b>					
0,05	++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,10	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,50	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
1,00	+++	+++++	++++, p	++++, p	++++, p
2,50	+++, p	++++, p	+++, p <sup>2</sup>	+, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
5,00	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	f, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 75°:</b>					
0,05	++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,10	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,50	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
1,00	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
2,50	+++	+++++	+++++	+++++	+++++
5,00	+++	+++++	+++++	+++++	+++++

OBSERVATIONS. — +, commencement de coagulation; ++, coagulation partielle; +++, coagulation subtotale; +++++, coagulation totale; p, commencement de protéolyse; p<sup>2</sup>, protéolyse partielle; p<sup>3</sup>, protéolyse subtotale; p<sup>4</sup>, protéolyse totale; f, floculation, absence de réaction. L'action protéolytique, légèrement atténuée, à 45°, est complètement détruite à 75°.

1 cent. cube de solution de venin, plus 1 cent. cube sérum étalon, plus après 15 minutes de contact, 1 cent. cube de plasma étalon. Bain-marie 37°.

TABLEAU II  
ACTION DU VENIN D'ANCISTRODON CONFORTRIX  
SUR LE PLASMA ÉTALON

Dose de venin en milligr.	Lecture				
	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	24 heures
<b>VENIN NON CHAUFFÉ:</b>					
0,05.....	—	—	—	—	+
0,10.....	—	—	—	—	+, p <sup>3</sup>
0,50.....	f	f, p	f, p	f, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>
1,00.....	f, p	f, p	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>
2,50.....	f, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
5,00.....	f, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 45°:</b>					
0,05.....	—	—	—	—	+
0,10.....	—	—	—	—	+, p <sup>4</sup>
0,50.....	f	f, p	f, p	f, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>
1,00.....	+, p	+, p	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>
2,50.....	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
5,00.....	f, p <sup>2</sup>	+, p	+	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 60°:</b>					
0,05.....	—	—	—	—	+
0,10.....	—	—	—	—	++
0,50.....	f	—	+	+	++
1,00.....	+	+	+	+	+++
2,50.....	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
5,00.....	f, p <sup>2</sup>	f, p <sup>2</sup>	f, p <sup>2</sup>	p <sup>4</sup>	p <sup>4</sup>
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 75°:</b>					
0,05.....	—	—	—	—	+
0,10.....	—	—	—	—	++
0,50.....	—	—	—	+	+++
1,00.....	+	+	+	+	+++
2,50.....	+	+	+	++	++++
5,00.....	+	+	+++	++++	++++
<b>VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES À 90°:</b>					
0,05.....	—	—	—	—	b
0,10.....	—	—	—	—	b
0,50.....	—	—	b	b	++
1,00.....	—	—	+	+	++
2,50.....	—	—	+	++	++++
5,00.....	—	+	++	++	++++

OBSERVATIONS. — Mêmes notations que dans de tableau précédent. A 75°, l'action coagulante est légèrement atténuée avec 0 milligr. 5; elle devient très nette avec des doses supérieures après suppression de l'action protéolytique.

1 cent. cube de solution de venin plus 1 cent. cube de plasma étalon. Bain-marie 37°.



## VENINS OPHIDIQUES

Des 24 venins ophidiques que nous avons étudiés, 16 appartiennent aux Crotalinae, 1 aux Viperinae, 6 aux Colubridae protéroglyphes et 1 aux Crotalus opisthoglyphes.

Crotalinae: *Crotalus terrificus*, *Lachesis lanceolatus*; *L. atrox*, *L. Neuwidii*, *L. alternatus*, *L. cotiara*, *L. mutus*, *L. jararacuju*, *L. itapetiningae*, *L. ammodytoides* (espèces sud-américaines); *Crotalus adamanteus*, *C. horridus*, *C. confluentus*, *Ancistrodon contortrix*, *A. piscivorus* (espèces nord-américaines); et *Lachesis (Trimeresurus) flavo-viridis*, espèce japonaise.

Viperinae: *Vipera russellii*, espèce indienne.

Colubridae protéroglyphes: *Elaps frontalis*, *E. lemniscatus*, *E. corallinus*, *E. decoratus* (espèces brésiliennes). *Naja tripudians* (Inde), et *Notechis Scutatus* (Australie).

Colubridae opisthoglyphes: *Philodryas schoti* (Brésil).

Les venins des espèces brésiliennes ont tous été recueillis au serpentarium de l'Institut de Butantan, ainsi que celui de *L. ammodytoides*, obtenu d'un exemplaire de cette espèce aimablement envoyé par le Dr. Sordelli, directeur de l'Institut bactériologique de Buenos Aires; les venins nord-américains ont été mis à notre disposition par H. Dittmars et le professeur H. Noguchi; celui de *Lachesis flavo viridis* par le Dr. Nagayo, de l'Institut des maladies infectieuses de Tokio; celui de *Naja* provient des Instituts Pasteur de Lille, de Kasauli et Haffkine de Parell; celui de *Vipera russellii*, de l'Institut Pasteur de Lille, et de l'Institut de Kasauli; celui de *Notechis scutatus* e N. S. W. Bureau of Microbiology.

A tous nos collègues qui nous ont procuré les matériaux nécessaires à cette étude, nous adressons ici nos vifs remerciements.

*Préparation du venin.* — Pour éviter les variations individuelles, les venins recueillis au serpentarium de l'Institut sont de venins étalons, obtenus d'un grand nombre d'exemplaires de chaque espèce provenant de diverses régions, centrifugés, séchés à l'étuve à 37° en couche fine, et conservés dans un disséqueur. Malgré ces précautions, nous avons observé de légères variations d'activité entre différents échantillons de venin d'une même espèce, généralement petites et n'altérant pas l'ensemble des résultats.

Venin de	Recueilli le	Pouvoir coagulant en milligrammes sur le plasma étalon	Dose minima mortelle par voie veineuse pour le pi- geon milligrammes
<i>L. lanceolatus</i> ....	18 juin 1926	0,00025	0,02
<i>L. lanceolatus</i> ....	17 mai 1927	0,00070	0,10
<i>L. lanceolatus</i> ....	18 juillet 1927	0,00040	0,04



# Pulmol

## Injetável

O PULMOL injetável — é uma associação científica de elementos como o gomenol, a cânfora, o cinamato de benzila e a colesisterina, cuja ação específica para as vias respiratórias proporciona ao produto resultados terapêuticos precisos, quando empregado em momento exato e em indicação rigorosamente adequada.

Sua ação no organismo se baseia na fácil absorção logo após introduzido e na eliminação que se realiza, de modo absolutamente favorável às molestias das vias respiratórias, através dos pulmões, facilitando, assim, a fluidificação das secreções brônquicas além de uma perfeita ação descongestionante da mucosa de toda a árvore traqueo-brônquica.

Comporta-se, pois, como excelente antissético, anticatarral e cicatrizante, de onde sua indicação no tratamento da GRIPE, TOSSES REBELDES, BRONQUITES AGUDAS E CRÔNICAS, PNEUMONIA, BRONCO-PNEUMONIA, ABCESSOS PULMONARES, COQUELUCHE, PLEURISIA, ASMA, e em todas as infecções pulmonares, bem como nas CONVALESCÊNCIAS e ESTADOS PRE-TUBERCULOSOS.

A eliminação do PULMOL pelos pulmões começa poucos minutos após sua aplicação, mantendo-se por muitas horas.

1 a 2 ampólas diárias segundo a intensidade da doença e a critério do médico. Como abortivo da gripe, duas ampólas da número 1 por vez ou uma do número 2, ou 3, diariamente, por via hipodérmica ou intramuscular.

### Tratamentos prolongados

Uma série de 12 injeções de Pulmol n.º 1, com 8 dias de descanso. 12 injeções de Pulmol n.º 2, com 8 dias de descanso. 12 injeções de Pulmol n.º 3, com 8 dias de descanso.

O tratamento em série deverá ser regulado pelo médico conforme a gravidade da doença.

## Posologia

## Fórmulas

	N.º 1	N.º 2	N.º 3
Gaiacol cristalizado puríssimo....	0,020	0,025	0,050
Gomenol .....	0,100	0,500	1,000
Cinamato de benzila .....	0,020	0,050	0,075
Cânfora .....	0,040	0,100	0,250
Colesisterina .....	0,040	0,025	0,100
Óleo neutro - q. s. p. ....	2,000	5,000	5,000

O Pulmol — elixir — tem por base o fosfato de gaiacol puríssimo e o clorid. de efedrina associados ao acônito e à salsaparilha, desempenhando pela ação sinérgica e específica destas substâncias um papel de perfeito antissético pulmonar e poderoso calmante dos acessos de tosse.

### INDICAÇÕES:

GRIPE, TOSSE, LARINGITE, TRAQUEITE, BRONquite AGUDA E CRÔNICA E AUXILIAR NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.

### POSOLOGIA:

ADULTOS: 1 colher das de chá em água açucarada, 4 a 5 vezes ao dia, especialmente nos acessos de tosse.

CRIANÇAS: Colherinhas das de café.

IMPORTANTE: Para uma melhor eficiência da sua terapêutica não usá-lo nas proximidades das refeições.

Cada colher de chá (5 cm3) contém:

Fosfato de gaiacol puríssimo .....	0,035
Clorid. Efedrina .....	0,010
Cloridofosfato de cálcio .....	0,175
Alc. raiz de acônito .....	0,010
T. salsaparilha .....	0,500
Xarope de Seiva de Pinho - q. s. p. ....	5,000

## Fórmula

LABORATÓRIO "Sanitas" DO BRASIL S. A.

AV. LINS DE VASCONCELOS, 3420 - CAIXA POSTAL, 1229 - TELEG. "SYMBIOSINA"



Les variations individuelles dépendent de circonstances difficiles à déterminer et gardent généralement un certain rapport avec la toxicité globale du venin, comme nous l'ont montré de nombreux dosages, faits en différentes époques de l'année:

Les chiffres obtenus constituent ainsi des moyennes, donnant une idée suffisante de l'activité du venin de chaque espèce.

*Genre Lachesis.* — Les venins des *Lachesis* sud-américains sont classés toujours comme fortement coagulants, sauf celui de *L. mutus*, signalé par l'une de nous (Vital Brazil) comme anticoagulant (emploi d'un excès de venin, d'où la prédominance de l'action protéolytique).

Avec notre nouvelle technique, nous les avons tous trouvés fortement coagulants, avec toutefois des différences assez sensibles suivant les espèces.

*L. lanceolatus* (Jararaca): Nous avons étudié de nombreux échantillons de venin de cette espèce, observant de petites différences entre chacun d'eux:

Venin étalon du 10 mai 1924: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00025.

Venin étalon du 11 juin 1925: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00010.

Venin étalon du 1<sup>er</sup> juin 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00010.

Venin étalon du 30 novembre 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00040.

Venin étalon du 17 mars 1927: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00040.

En moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00025; Coagulation totale: 0 milligr. 00005.

*L. neuwiddii* (jararaca de rabo branco):

Venin étalon de mai 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00005; Coagulation totale, 0 milligr. 00010.

Venin étalon de novembre 1926: Commencement de coagulation; 0 milligr. 00030; Coagulation totale, 0 milligr. 00070.

Venin de Bomfim (Estado de Bahia): Commencement de coagulation, 0 milligr. 00003; Coagulation totale, 0 milligr. 00008.

En moyenne. Commencement de coagulation, 0 milligr. 00003; Coagulation totale, 0 milligr. 00008.

*L. alternatus* (urutu):

Venin étalon de juin 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00006. Coagulation totale, 0 milligr. 00015.

*L. cotiara*:

Venin étalon de juin 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00007; Coagulation totale, 0 milligr. 0002.

*L. ammodytoides*:

Venin provenant de trois extractions d'un même exemplaire: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00007; Coagulation totale, 0 milligr.

**L. atrox (caiçaca):**

Venin étalon de juin 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00090; Coagulation totale, 0 milligr. 0015.

Venin étalon de novembre 1926: Commencement de coagulation 0 milligr. 00060; Coagulation totale, 0 milligr. 0010.

En moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00075; coagulation total, 0 milligr. 0012.

**L. mutus (surucucu pico de jaca, surucucu-tinga):**

Venin mélangé de plusieurs exemplaires: Commencement de coagulation, 0 milligr. 00075; coagulation totale, 0 milligr. 0015.

**L. jararacuçu (jararacuçu):**

Venin étalon de juin 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 003; coagulation totale, 0 milligr. 0065.

Un échantillon conserve sans précaution depuis 1914 a donné le résultat suivant: Commencement de coagulation, 0 milligr. 002; coagulation totale, 0 milligr. 0055.

**L. itapetiningae:**

Venin de 6 exemplaires: Commencement de coagulation, 0 milligr. 007; coagulation totale, 0 milligr. 02.

La classification de ces venins d'après leur activité coagulante est légèrement différente de celle obtenue antérieurement par Vital Brazil (7) et par Houssay, Sordelli et Negrette (25).

A une dose inférieure à la dose minima coagulante, tous ces venins accélèrent la coagulation normale; à doses élevées, ils sont fortement protéolytiques, rendant le plasma incoagulable; leur ferment coagulant est thermorésistant, seulement atténué après une exposition de quinze minutes à 100° leur ferment protéolytique est complètement détruit entre 60 et 70°.

*Espèces asiatiques.* — *Lachesis flavoviridis* (Trimeresurus flavoviridis) ou Habu, du Japon.

Le venin de cette espèce est classé par certains auteurs comme coagulant (Noc) et comme anticoagulant in vitro par d'autres; d'après Houssay et Sordelli, il altère le cytozème et le fibrinogène. L'échantillon que nous avons reçu s'est montré coagulant, mais à un moindre degré que celui de nos *Lachesis* indigènes. L'action protéolytique commence à s'exercer à une dose un peu supérieure à celle où commence l'action coagulante, empêchant d'observer la coagulation totale du plasma, expliquant les contradictions dont ce venin a fait l'objet. A doses faibles, inactives par elles-mêmes, il accélère la coagulation normale.

Au contraire de ce qui s'observe avec les venins de *Lachesis* sud-américains, le ferment coagulant est complètement détruit entre 60 et 70°, en même temps que le ferment protéolytique, rendant ainsi impossible la dissociation de ces deux actions.



### ACTION DU VENIN DE *L. FLAVO-VIRIDIS* SUR LE PLASMA ÉTALON FLUORÉ

Doses de venin en milligrammes	Lecture en 1 heure avec		Lecture en 24 heures avec le venin chauffé 15 minutes à 50°
	Venin non chauffé	Venin chauffé. 15 minutes à 70°	
0,1 .....	0	0	0
0,2 .....	0	0	0
0,3 .....	+	0	0
0,4 .....	++	0	0
0,6 .....	++, p	0	0
0,8 .....	++, p	0	+
1,0 .....	++, p <sup>2</sup>	0	+

### ACTION DU VENIN NON CHAUFFÉ SUR LA COAGULA- TION NORMALE

Numéro du tube	Doses de venin de <i>L. flavoviridis</i> en milligrammes	Sérum étalon en cent. cubes	Plasma étalon en cent. cubes	Lecture				
				15 minutes	30 minutes	45 minutes	60 minutes	24 heures
Témoin	—	1	1	++	++++	+++++	+++++	+++++
1.....	0,01	1	1	++	++++	+++++	+++++	+++++
2.....	0,05	1	1	+++	++++	+++++	+++++	+++++
3.....	0,10	1	1	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
4.....	0,10	1	1	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
5.....	0,30	1	1	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
6.....	0,40	1	1	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
7.....	0,60	1	1	++++	++++, p	++++, p	++, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>
8.....	0,80	1	1	++++	++++, p	++++, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>
9.....	1,00	1	1	++++	++++, p	++++, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>	++, p <sup>2</sup>

OBSERVATIONS. — Le volume de tous les tubes complété à 3 cent. cubes avec du sérum physiologique à 8 p. 1.000, Bain-marie 37°. Le venin est d'abord laissé en contact avec le sérum; 15 minute plus tard on ajoute le plasma.

## GENRE CROTALUS

Cascavel, serpents à sonnette, Klappenschlangen, Rattlesnakes. Ces venins, de même que ceux de Lachesis, sont coagulants à faible dose et protéolytiques à doses élevées. Les différences spécifiques sont très accentuées.

C. Terrificus, unique espèce brésilienne.

Venin étalon de mai 1924: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0008; coagulation totale, 0 milligr. 0025.

Venin étalon de juin 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0009; coagulation totale, 0 milligr. 0040.

Venin étalon de novembre 1926: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0005; coagulation totale, 0 milligr. 0015.

Venin étalon de juillet 1927: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0005; coagulation totale, 0 milligr. 0010.

Moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0008; coagulation totale, 0 milligr. 0025.

*Crotalus de l'Amérique du Nord.* — C. adamanteus. Le venin de cette espèce est considéré comme coagulant par la plupart de auteurs, entre autres par Lamb et Arthus; Houssay et Sordelli lui attribuent cependant des propriétés anticoagulantes énergiques, par la destruction du cityzyme et du fibrinogène.

Nous avons examiné deux échantillons de ce venin, tous deux fortement coagulants, entre L. lanceolatus et L. neuwidii.

Echantillon Noguchi: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0002; coagulation totale, 0 milligr. 0015.

Echantillon cueilli à l'Institut de Butantan sur des exemplaires reçus de l'Amérique du Nord: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0004; coagulation totale 0 milligr. 0015.

En moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0003; coagulation totale, 0 milligr. 0015.

C. hirridus:

Echantillon n.° 1: Commencement de coagulation, 0 milligr. 001; coagulation totale, 0 milligr. 0055.

Echantillon Noguchi: Commencement de coagulation, 0 milligr. 002; coagulation totale, 0 milligr. 0015.

En moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 0015; coagulation totale, 0 milligr. 007.

C. confluentus:

Echantillon n.° 1: Commencement de coagulation, 0 milligr. 05; coagulation totale, 0 milligr. 10.

Echantillon Noguchi: Commencement de coagulation, 0 milligr. 07; coagulation totale, 0 milligr. 10.

En moyenne: Commencement de coagulation 0 miligr. 06; coagulation totale, 0 milligr. 10.

A l'exception de celui de *C. confluentus* comparable sous ce rapport aux venins de *Lachesis* tous ces venins de *Lachesis* tous ces venins ne possèdent qu'une action protéolytique faible. Leur action coagulante n'est qu'atténuée par quinze minutes d'exposition à 100°; à doses faibles, inférieures à la minima coagulante, ils accélèrent la coagulation normale.

### GENRE ANCISTRODON

Les venins des deux espèces nord-américaines de ce genre, *A. piscivorus* et *A. contortrix*, sont toujours signalés comme anticoagulants, d'action comparable à celle du venin de *Naja*.

Nous avons antérieurement appelé l'attention sur la superposition des deux actions protéolytiques et coagulantes dans le venin de *A. contortrix*. Le même fait se reproduit avec celui de *A. piscivorus*, mais son action protéolytique en est encore plus énergique, d'où l'action anticoagulante plus marquée de ce venin avec les techniques usuelles.

#### *A. contortrix* Copper head:

Avec le venin non chauffé: Commencement de coagulation en une heure avec 0 milligrs. 5.

Avec le venin chauffé à 75° pendant quinze minutes: Commencement de coagulation 0 milligr. 5; totale, 5 milligrammes.

L'action protéolytique commence à s'exercer en une heure avec 0 milligr. 05, et la digestion du plasma est complète avec 1 milligr. 5.

Echantillon n.° 2:

Venin chauffé quinze minutes à 75°: Commencement de coagulation, 0 milligr. 2; coagulation totale, 4 milligrs. 5.

En moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 35; coagulation totale, 5 milligrammes.

#### *A. piscivorus* Mocassin:

Echantillon n.° 1 (Noguchi):

Venin non chauffé: De 0 milligr. 005 à 0 milligr. 01, n'exerce aucune influence sur la coagulation normale, de 0 milligr. 01 à 0 milligr. 05 l'action; à 0 milligr. 05, commence l'action protéolytique; la digestion est complète avec 0 milligr. 5.

Avec le venin chauffé quinze minutes à 75°: Commencement de coagulation 0 milligr. 4; coagulation totale, 5 milligrammes.

Echantillon n.° 2:

Venin chauffé quinze minutes à 75°: Commencement de coagulation, 0 milligr. 6; coagulation totale, 5 milligrammes.

Echantillon n.° 3 (Dittmars):

Venin chauffé quinze minutes à 75°: Commencement de coagulation, 0 milligr. 5; coagulation totale, 5 milligrammes.

En moyenne: Commencement de coagulation, 0 milligr. 5; coagulation totale, 5 milligrammes.

En une heure l'action protéolytique apparaît avec 0 milligr. 05 et est complète avec 0 milligr. 5.

Nous n'avons pu étudier le venin d'aucune espèce asiatique de ce genre.

## GENRE VIPERA

De ce groupe, nous avons seulement examiné le venin de *Vipera russellii* ou Daboia. La plupart des auteurs, entre autres Lamb, Calmett, Noc, Marin, Houssay et Sordelli, l'indiquent comme coagulant *in vitro*; Arthus, au contraire le considère dépourvu de thrombine préformée et coagulant seulement *in vivo*, inactif *in vitro*.

Les deux échantillons avec lesquels nous avons travaillé, provenant l'une de l'Institut Pasteur de Lille (Calmette) et l'autre de l'Institut de Kasauli, se sont montrés légèrement coagulants et protéolytiques. La température de 75° détruit le ferment protéolytique; le ferment coagulant, légèrement atténué entre 60° et 75°, est profondément altéré entre 80 et 90°.

Echantillon 1 (Kasauli):

## ACTION COAGULANTE ET PROTÉOLYTIQUE

	Venin non chauffé	Chauffé 15 minutes à 45°	Chauffé 15 minutes à 60°	Chauffé 15 minutes à 75°	Chauffé 15 minutes à 80°	Chauffé 15 minutes à 95°
	millig.	millig.	millig.	millig.		
Commencement de coagulation.....	1	1	2	2	Au-dessus de 10ml	
Coagulation totale.....	—	—	—	10	Au-dessus de 10ml	
Commencement de digestion.....	2	2	2	—	—	—
Digestion totale.....	12	12	12	—	—	—

Bain-marie à 37° durant 1 heure.

De 0 milligr. 01 jusqu'à 1 milligramme, accélère la coagulation normale.

Echantillon n.° 2 (Institut Pasteur de Lille):

Commencement de coagulation, 1 milligramme. Coagulation totale, 8 milligrammes.

Commencement de digestion, 3 milligrammes; digestion totale, 15 milligrammes.

En moyenne: Commencement de coagulation, 1 milligramme; coagulation totale, 10 milligrammes.

## FAMILLE DES COLUBRIDAE

PROTÉROGLYPHES: *Genre Elaps*

Le venin de quelques espèces d'Elaps a été signalé comme anticoagulant (*E. frontalis* par Vital Brazil, *E. Mac gravii* par Houssay et Sordelli). Avec notre technique, nous avons étudié les venins de quatre espèces brésiliennes, *E. corallinus*, *E. lemmiscatus*, *E. frontalis* et *E. decoratus*; tous se sont montrés coagulants, mais à des degrés très divers et beaucoup moins actifs que ceux de *Crotalinae*.

*E. corallinus*:

Venin étalon de l'Institut de Butantan.

Commencement de coagulation, en une heure avec 2 milligrammes en vingt-quatre heures avec 0 milligr. 1; coagulation totale en vingt-quatre heures, 3 milligrammes.

*Elaps frontalis*. — Venin étalon de l'Institut Butantan, commencement de coagulation: 20 milligrammes en une heure.

Cette faible actions coagulante explique les résultats antérieurs négatifs, par insuffisance des doses de venins employées.

*Elaps lemmiscatus*. — Echantillon 1, de l'Institut de Butantan (exemplaires de São Paulo).

Commencement de coagulation en une heure, 0 milligr. 1; en vingt-quatre heures, 0 milligr. 01.

Coagulation totale en une heure, 0 milligr. 5; en vingt-quatre heures, 0 milligr. 05.

Echantillon 2, de l'Institut Vital Brazil (exemplaires du Nord du Brésil):

Commencement de coagulation en une heure, 0 milligr. 2; en vingt-quatre heures, 0 milligr. 01.

Coagulation totale, en une heure, 0 milligr. 4; en vingt-quatre heures, 0 milligr. 07.

Eu moyen: commencement de coagulation: 0 milligr. 2. Coagulation totale: 0 milligr. 5.

*E. decoratus*:

Venin de 5 exemplaires de l'état de São Paulo:

Commencement de coagulation en une heure, 2 milligrammes; en vingt-quatre heures, 0 milligr. 05.

La coagulation totale n'a pu être observée par manque de venin.

Avec des doses inférieures à la minima coagulante, aucun de ces venins n'active la coagulation normale; leur ferment coagulant est sensiblement atténué après exposition de 15° à 75°, mais n'est pas complètement détruit, même à 100°; voici un de nos protocoles avec le venin d'*Elaps lemniscatus* (échantillon 2):



Venin	Commencement de coagulation en 1 heure en milligrammes	Coagulation totale en 1 heure en milligrammes	Commence- ment de coag. en 24 heures en milligr.	Coagulation totale en 24 heures en milligr.
Non chauffé:	0,2	0,4	0,01	0,07
15' à 45°....	0,2	0,4	0,01	0,07
15' à 75°....	0,5	2	0,05	0,1
15' à 90°....	1	Incomplète avec 2 milligrammes	0,1	0,5
15' à 98°....	Non coagulé avec 2 milligrammes	Non coagulé avec 2 milligrammes	0,2	1

Aucun de ces venins n'est protéolytique.

#### GENRE NOTECHIS

Nous n'avons examiné que le venin de *N. scutatus*, d'Australie; son action se rapproche beaucoup de celle des venins du genre précédent:

Commencement de coagulation: 0 milligr. 02.

Coagulation totale: 0 milligr. 09.

Les doses inférieures à la minima coagulante n'activent par la coagulation normale.

#### GENRE NAJA

Le venin de l'espèce indienne, *N. tripudians*, est toujours cité comme type de venin anticoagulant in vivo et in vitro, sans action protéolytique. Massol cependant a fait l'intéressante observation que de fortes doses de ce venin chauffées à 60° perdent leur pouvoir anticoagulant et deviennent même coagulantes; de plus une solution de venin de *Naja*, ajoutée en petites quantités au sérum normal, raccourcirait le temps de coagulation de ce dernier par la chaleur, tandis que de fortes doses auraient un effet contraire. Rabinovich (32) aurait constaté dans ce venin l'existence d'une anti-antithrombine, qui, mélangée à l'antithrombine de Nowell, neutraliserait l'action anticoagulante de cette dernière.

Pour étudier l'action du venin de *N. tripudians*, nous avons employé trois échantillons différentes:

Echantillon 1, provenant de l'Institut Pasteur de Lille (Calmette).

Echantillon 2, provenant de l'Institut de Kasauli.

Echantillon 3, provenant de l'Institut Haffkine, de Parell.

Ces 3 échantillons possédaient une action inhibitrice énergique sur la coagulation normale du plasma par le sérum étalon :

Echantillon 1: en une heure, 0 milligr. 05 retarde la coagulation normale: 1 milligramme l'empêche complètement.

En vingt-quatre heures, les tubes ayant reçu 0 milligr. 5 sont incomplètement coagulés, tandis que ceux additionnés de 4 milligrammes sont restés fluides.

Echantillon 2: dose retardante en une heure, 0 milligr. 1; dose complètement inhibitrice, 3 milligrammes.

Echantillon 3: dose retardante en une heure, 0 milligr. 4; dose complètement inhibitrice, 2 milligrammes:

Enmoyenne: dose retardante en une heure, 0 milligr. 2; dose complètement inhibitrice en une heure, 2 milligrammes.

L'action anticoagulante de ce venin n'est pas immédiate; un certain contact entre le sérum et le venin est nécessaire pour bien la mettre en évidence; dans tous nos dosages nous avons laissé en contact durant quinze minutes le sérum et le venin avant d'ajouter le plasma; le contact préalable du venin et du plasma fournit des résultats moins nets.

L'action du venin de *Naja* ne paraît détruire aucun des éléments de la coagulation normale, qui est seulement retardée proportionnellement à la dose de venin employée; la réaction du biuret n'est pas modifiée, et en prolongeant suffisamment le temps d'observation tous les tubes se coagulent. Il s'agit donc bien d'une véritable action anticoagulante caractérisée par une simple inhibition sur les éléments de la coagulation sans les altérer.

L'action anticoagulante, à peine influencée par quinze minutes d'exposition à 25°, s'atténue sensiblement à 60°, pour disparaître complètement vers. 75°:

Le tableau suivant résume les faits que nous venons d'exposer:

En plus de cette action anticoagulante, caractéristique du venin de *Naja tripudians*, nous avons observé le suivant: si l'on

Doses de venin en milligrammes	Plasma étalon en cent. cubes	Lecture			
		1 heure	2 heures	4 heures	24 heures
0,001.....	1	0	0	0	0
0,005.....	1	+	+	+	+++
0,010.....	1	fl.	+	+	+++
0,050.....	1	fl.	+	+	+++
0,100.....	1	0	0	+	+++
0,500.....	1	0	0	0	+

OBSERVATIONS. — Le volume de tous les tubes est complété à 2 cent. cubes avec du sérum physiologique à 8 p. 1.000. Bain-marie 37°.

# ACTION ANTICOAGULANTE DU VENIN DE NAJA TRIPUDIANS. ÉCHANTILLON N.° 1.

Numéro du tube	Venin de N. tripudiones en milligrammes	Sérum étalon en cent. cubes	Plasma étalon en cent. cubes	Lecture			
				15 minut.	30 minut.	45 minut.	60 minut.
VENIN NON CHAUFFÉ:							
Temoin	—	1	1	++	+++	++++	++++
1.....	0,01	1	1	++	+++	++++	++++
2.....	0,05	1	1	0	+	++	+++
3.....	0,1	1	1	0	+	++	+++
4.....	0,5	1	1	0	0	+	++
5.....	1	1	1	0	0	0	0
6.....	2	1	1	0	0	0	0
7.....	3	1	1	0	0	0	0
VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES à 45°:							
1.....	0,01	1	1	++	+++	++++	++++
2.....	0,05	1	1	0	+	++	+++
3.....	0,1	1	1	0	+	++	+++
4.....	0,5	1	1	0	+	+	++
5.....	1	1	1	0	0	0	+
6.....	2	1	1	0	0	0	0
7.....	3	1	1	0	0	0	0
VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES à 60°:							
1.....	0,01	1	1	++	+++	++++	++++
2.....	0,05	1	1	++	+++	++++	++++
3.....	0,1	1	1	++	+++	++++	++++
4.....	0,5	1	1	++	+++	++++	++++
5.....	1	1	1	++	+++	++++	++++
6.....	2	1	1	++	++	++	++
7.....	3	1	1	0	+	++	++
VENIN CHAUFFÉ 15 MINUTES à 75°:							
1.....	0,01	1	1	++	+++	++++	++++
2.....	0,05	1	1	++	+++	++++	++++
3.....	0,1	1	1	++	+++	++++	++++
4.....	0,5	1	1	++	+++	++++	++++
5.....	1	1	1	++	+++	++++	++++
6.....	2	1	1	++	+++	++++	++++
7.....	3	1	1	++	+++	++++	++++

OBSERVATIONS. — Sérum étalon et venin sont laissés 15 minutes en contact avant d'ajouter le plasma étalon. Le volume de tous les tubes est complété à 3 cent. cubes avec du serum physiologique à 8 p. 1.000. Bain-marie 37°.

met en présence le plasma étalon et des solutions de ce venin à des titres variables, aucune réaction ne s'observe au début, mais après quelque temps la coagulation comence à se produire, apparaissant d'abord dans les tubes ayant reçu les plus faibles doses de venin. Cette action est surtout accentuée avec notre échantillon de l'Institut Pasteur de Lille:

Avec l'échantillon de Kasauli, 0 milligr.. 01 détermine une floculation très nette en une heure, mais les doses supérieures et inférieures sont inactives; en vingt-quatre heures, un commencement de coagulation s'observe entre 0 milligr. 01 et 0 milligr. 05; avec l'un ou l'autre de ces deux échantillons cette action est plus accentuée après exposition des venin pendant quinze minutes à 60°; elle s'atténue beaucoup à 75° et disparaît à 90°.

Ces résultats, rappelant ceux de Massol et de Rabinovich nous ont conduit d'abord à les interpréter par l'existence à côté du ferment anticoagulant, d'une ferment coagulant antagoniste du premier et masqué par lui, n'apparaissant que lorsque l'action de celui ci commence à s'atténuer avec le temps.

Avec un autre échantillon de venin de *Naja tripudians*, provenant de Haffkine Institute de Parell et mis à notre disposition par l'entremise du P. Caius, récemment recueilli et de pureté garantie, nous n'avons cependant retrouvé aucune trace de coagulation du plasma, même après quarante-huit heures de contact au bain-marie.

Devant ces résultats différents, nous ne pouvons que signaler les faits observés sans en tirer de conclusion d'initiative. Nous inclinons cependant à croire que la légère action coagulante des deux premiers échantillons provient d'impuretés, dues probablement à un mélange avec du venin d'autres espèces.

En tout cas, nous pouvons affirmer que le venin de *Naja tripudians* est fortement anticoagulant, et non protéolytique, se différenciant ainsi de tous les autres venins que nous avons étudiés.

#### COLUBRIDÆ OPISTHOGLYPHES: Genre *Phylodryas*.

Le venin d'une seule espèce de ce genre, celui de P. Schotti, a été étudié, d'abord par Naur Marins (29) qui le considère dépourvu d'activité coagulante sur le plasma citraté de cheval, mais fortement protéolytique, puis par Houssay et Sordelli qui, sans tirer de conclusions définitives, l'ont trouvé capable d'accélérer la coagulation du plasma recalcifié, mais sans action propre coagulante ou anticoagulante.

L'échantillon que nous avons examiné a été fourni par 16 exemplaires de cette espèce, du serpentaire de l'Institut de Butantan. Ce venin est coagulant, mais cette action est en grande partie

masquée par la très forte action protéolytique déjà signalée par Naur Martins:

Doses de venin en milligr.	Plasma étalon en cent. cubes	Lecture			
		15 minut.	30 minut.	45 minut.	60 minut.
0,005.....	1	0	0	0	0
0,01.....	1	0	+	+	+
0,05.....	1	+	++	+++	++++, p
0,10.....	1	++	+++	+++ p	+++ p <sup>2</sup>
0,50.....	1	+++	+++ p	+++ p <sup>2</sup>	+++ p <sup>2</sup>
1,0.....	1	+++ p	+++ p <sup>2</sup>	+++ p <sup>2</sup>	+++ p <sup>3</sup>
2,0.....	1	+, p <sup>2</sup>	+, p <sup>3</sup>	+, p <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>

OBSERVATIONS. — Tous les tubes complétés à 2 cent. cubes avec du sérum physiologique à 8 p. 1.000 Bain-marie 37°. Lecture en 1 heure.

Le ferment coagulant est détruit presque entièrement entre 60° et 70°, en même temps que le ferment protéolytique.

Des divers dosages réalisés, nous avons extrait la moyenne suivant:

Commencement de coagulation, 0 milligr. 01; coagulation totale (calculée), entre 0 milligr. 05 et 0 milligr. 10; de 0 milligr. 001 à 0 milligr. 01, accélère la coagulation.

L'action protéolytique commence à 0 milligr. 05 et la digestion est totale en une heure avec 2 milligrammes.

### COLUBRIDAE AGLYPHES

L'impossibilité d'obtenir directement la sécrétion des glandes supra-labiales des Colubridæ aglyphes, sans recourir à la macération de toute la grande, nous a fait renoncer à étendre nos recherches à ce groupe.

### VENIN DES BATRACIENS

Genre Bufo. — Les deux venins de batraciens étudiés, venin granuleux de *B. marinus* (*B. aqua*) et de *B. paracnemis*, très voisins au point de vue physiologique, n'ont montré aucune action coagulante; des doses supérieures à 1 milligramme action coagulante; des doses supérieures à 1 milligramme retardent légèrement la coagulation normale, sans être protéolytiques.



Numéro de tube	Doses de venin en milligr.	Sérum étalon en cent. cubes	Plasma étalon en cent. cubes	Lecture				
				15 minutes	30 minutes	45 minutes	60 minutes	24 heures
Témoin....	—	1	1	+	++	++++	+++++	+++++
1.....	0,1	1	1	+	++	++++	+++++	+++++
2.....	0,5	1	1	+	++	++++	+++++	+++++
3.....	1	1	1	+	++	++++	+++++	+++++
4.....	2	1	1	+	++	++	++	+++++
5.....	4	1	1	+	+	+	+	++++

OBSERVATIONS. — Serum et venin sont laissés 15 minutes en contact avant d'ajouter le plasma. Le volume de tous les tubes complété à 3 cent. cubes avec du sérum physiologique à 8 p. 1.000. Bain-marie 37°.

### VENIN DES ARAIGNÉES

Nous avons étudié l'action du venin de trois espèces d'araignées sur la coagulation sanguine: de *Ctenus nigriventer*, d'action neurotoxique, de *Lycosa raptoria*, d'action nécrosante locale, et de *Nephila clavipes* également nécrosant, mais moins actif que le précédent. Ce dernier seulement possède une action coagulante, les deux autres étant complètement inactifs à ce point de vue même avec 20 ou 30 milligrammes.

*Nephila clavipes*: Commencement de coagulation, 0 milligr. 1; coagulation totale, 0 milligr. 5.

Aucun de ces venins ne possède d'action proteolytique.

Tous ces doseages ont été réalisés avec le venin pur, retiré directement des glandes.

### VENIN DE SCORPIONS

Les deux venins de escorpions que nous avons étudiés se sont montrés coagulants:

*Tityus bahiensis*. — Le venin de cette espèce signalé comme inactif sur le plasma citraté du cobaye par Maurano (3) et par Houssay et Sordelli (31) (utilisant la macération de glande entière), s'est montré légèrement coagulant en employant des doses convenables:

Commencement de coagulation, en une heure, 5 milligrammes; en vingt-quatre heures, 0 milligr. 1.

Coagulation totale, en une heure, au-dessus de 8 milligrammes; en vingt-quatre heures, 2 milligrammes.

*Bothriurus vittatus*, — Le venin de cette petite espèce est fortement coagulant:

Commencement de coagulation, en une heure, 0 milligr. 1.  
Coagulation totale, en une heure, 0 milligr. 08.

Aucun de ces deux venins n'est protéolytique.  
(Dosages réalisés avec le venin pur).

### VENIN DES INSECTES

Le seul venin d'insecte que nous ayons étudié jusqu'à présent, celui d'une petite guêpe sociale du genre *Polistes* sp., s'est montré complètement inactif sur la coagulation.

Le tableau suivant résume les différentes moyennes coagulantes, activantes ou anticoagulantes de chacun de venins étudiés. Les venins sont classés d'après leur indice coagulant (commencement de coagulation). La classification aurait été un peu différente en prenant pour base la dose de venin capable de coaguler complètement dans le même temps le plasma étalon; certains venins sont, en effet, plus faciles à dynamiser, agissant lentement à de grandes dilutions si l'on prolonge suffisamment l'expérience tandis que d'autres, d'action plus rapide et massive, ne peuvent agir qu'à des concentrations plus fortes:

Ce tableau met en évidence les différences spécifiques souvent très prononcées entre les venins d'une même genre; ainsi, certains venins de *Lachesis* (*lanceolatus*, *neuwidii*, *alternatus*, *cotiara*, *atrox*, *mutus*, *ammodytoides*) sont très coagulants, d'autres le sont beaucoup moins (*jararacuçu*, *itapetiningæ*) et une espèce asiatique, d'ailleurs assez différente, *L. flavo-viridis* ne possède d'un venin très peu actif. De même, dans le genre *Crotalus*, le venin de *C. confluentus* est 65,5 fois moins actif que celui de *C. terrificus*, et 250 fois moins que celui de *C. adamanteus*. Les variations du pouvoir coagulant sont donc complètement indépendantes des relations zoologiques entre les différentes espèces et sont loin d'obéir à la division schématique établie par Calmette et Noc, classant tous les venins de *Viperidæ* comme coagulants et ceux de *Colubridæ* comme anticoagulants.

A l'exception du venin de *Naja tripudians*, seul véritablement anticoagulant, tous les venins étudiés dans ce travail soit de *Colubridæ* proteroglyphes, soit de *Viperidæ*, possèdent, en effet, des propriétés coagulantes plus moins marquées. L'action coagulante est généralement plus accentuée avec les venins de *Viperidæ*, mais les exceptions à cette règle sont nombreuses et le venin de certains *Colubridæ* est plus coagulant que celui de nombreuses *Viperidæ*, dont quelques uns sont très peu actifs à ce point de vue.

## ACTION COAGULANTE, ACTIVANTE ET ANTI-COAGULANTE DES VENINS

Nom spécifique	Commencement de coagulation en milligrammes	Coagulation totale en milligrammes	Activation de la coagulation en milligrammes normale	Commencement de l'action anticoagulante en milligrammes	Action anticoagulante totale en milligrammes
<i>Lachesis lanceolatus</i> .....	0,00025	0,0005	0,0002	—	—
<i>Lachesis neuwiddi</i> .....	0,00030	0,0008	0,0001	—	—
<i>Crotalus adamanteus</i> .....	0,00030	0,0015	0,0001	—	—
<i>Lachesis alternatus</i> .....	0,00060	0,0015	0,0001	—	—
<i>Lachesis cotiara</i> .....	0,00070	0,002	0,0002	—	—
<i>Lachesis ammodytoides</i> ..	0,00070	0,002	0,0004	—	—
<i>Lachesis atrox</i> .....	0,00075	0,0012	0,0003	—	—
<i>Lachesis mutus</i> .....	0,00075	0,0015	0,0004	—	—
<i>Crotalus terrificus</i> .....	0,0080	0,0025	0,0005	—	—
<i>Crotalus horridus</i> .....	0,0015	0,007	0,0005	—	—
<i>Lachesis jararacuçu</i> .....	0,003	0,0065	0,0008	—	—
<i>Lachesis itapetininga</i> .....	0,007	0,002	0,0001	—	—
<i>Philodryas schotti</i> .....	0,01	0,05	0,0004 (1)	—	—
<i>Bothriurus vittatus</i> (Scorp)	0,01	0,08	—	—	—
<i>Notechis scutatus</i> .....	0,02	0,09	—	—	—
<i>Crotalus confluentus</i> .....	0,06	0,10	0,01	—	—
<i>Nephila clavipes</i> (Aran.) ..	0,1	0,5	—	—	—
<i>Elaps lemniscatus</i> .....	0,2	0,5	—	—	—
<i>Lachesis flavo-viridis</i> .....	0,3	+0,6	— (2)	—	—
<i>Ancistrodon contortrix</i> ..	0,35	5	0,005	—	—
<i>Ancistrodon piscivorus</i> ..	0,5	5	0,005	—	—
<i>Vipera russelli</i> .....	1	10	0,008	—	—
<i>Elaps corallinus</i> .....	2	12	—	—	—
<i>Elaps decoratus</i> .....	2	> 4	—	—	—
<i>Tytius bahiensis</i> (Scorp.) ..	5	> 8	—	—	—
<i>Elaps frontalis</i> .....	20	> 20	—	—	—
<i>Naja tripudians</i> .....	—	—	—	0,2	2
<i>Bufo marinus</i> (Batracien)	—	—	—	1	10
<i>Bufo paracnemis</i> (Batrac.)	—	—	—	1	10
<i>Lycosia raptoria</i> (Aran.) ..	—	—	(3)	—	—
<i>Ctenus nigriventer</i> (Aran.)	—	—	(3)	—	—
<i>Polistes</i> sp. (Hymen) .....	—	—	(3)	—	—

(1) Coagulation totale calculée.

(2) L'action proteolytique se superpose à l'action coagulante à partir de 0 milligr. 6.

(3) Venin inactif.

## II. — ACTION COAGULANTE DES VENINS OPHIDIQUES SUR LE PLASMA DES DIFFÉRENTS GROUPES ZOOLOGIQUES.

Nous avons signalé à plusieurs reprises dans ce travail l'existence de grandes différences de sensibilité à l'action coagulante des venins entre plasmas de diverses espèces animales.

Ces variations ont été peu étudiées, jusqu'ici même par les auteurs employant dans leurs recherches, sur le pouvoir coagulant des venins, des plasmas de plusieurs origines. Dans la littérature nous avons trouvé une observation de Vital Brazil, signalant que le venin de *Crotalus terrificus*, très coagulant pour le plasma citraté de lapin, ne coagule pas le plasma citraté de pigeon. Houssay et Sordelli ont déterminé l'action coagulante de quelques venins sur divers plasmas d'oiseaux, de reptiles, de batraciens et de mammifères concluant que la coagulabilité du plasma de mammifères est en relation directe avec leur coagulabilité naturelle, le facteur essentiel étant leur teneur en fibrinogène; les plasmas d'oiseaux, oxalatés ou citratés, coagulent sous l'action du venin, même de celui de *C. terrificus*, quoique plus difficilement que ceux de mammifères; le plasma des serpents non venimeux et des batraciens coagule plus lentement et celui des ophidiens venimeux exige des doses de venin plus élevées et un contact plus prolongé pour se coaguler; enfin, l'addition du plasma d'un serpent venimeux à un plasma de mammifère en retarde la coagulation, non seulement par les venins ophidiens, mais encore par la thrombine, ce qui enlèverait à ce phénomène son caractère de spécificité; nous aurons à revenir sur ce fait.

Ces brèves références relevées dans la littérature, insuffisantes, et parfois en contradiction avec certains faits que nous avons observés, rendaient intéressantes des recherches systématiques sur ce sujet dans les principaux groupes zoologiques.

*Technique.* — La technique employée est celle que nous avons décrite pour déterminer le pouvoir coagulant d'un venin; nous avons examiné le plasma du plus grand nombre possible d'animaux de chaque espèce afin de pouvoir établir des moyennes spécifiques. Les plasmas étudiés, fluorés à 3 p. 1.000, appartiennent aux groupes suivants:

Mammifères: carnivores, rongeurs, ruminants, édentés, marsupiaux.

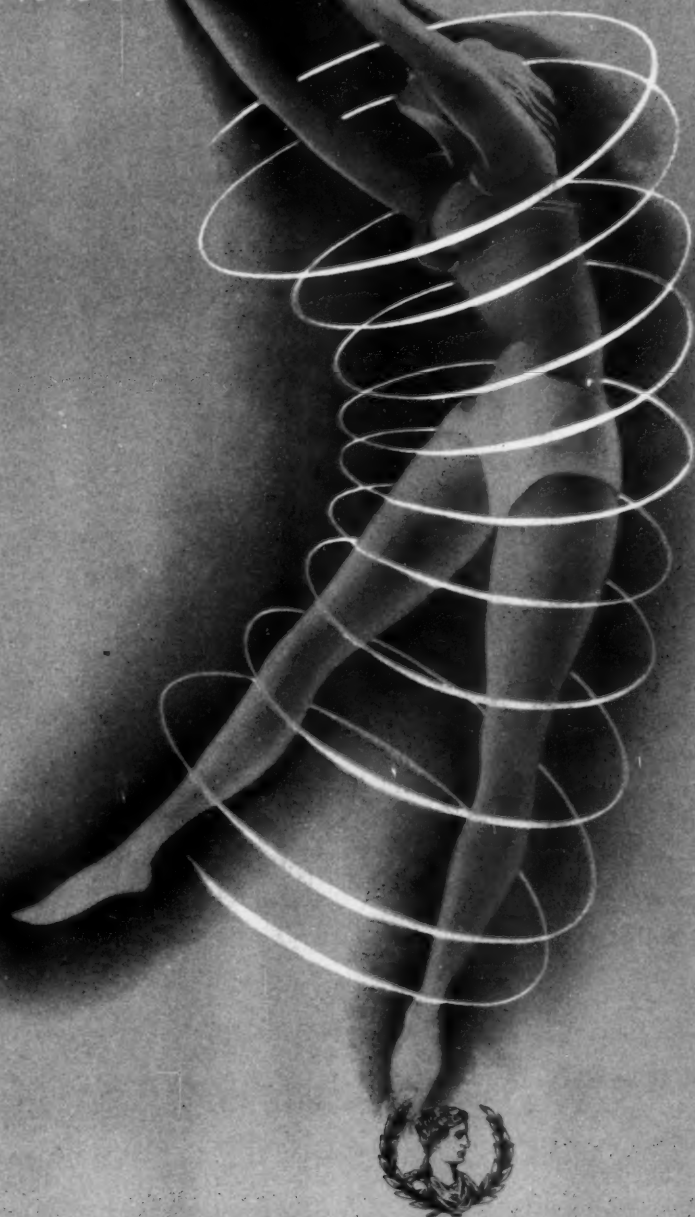
Oiseaux: gallinacés, colombins.

Reptiles: ophidiens, lacertidiens, crocodiliens.

Batraciens: anoures.

# KETACIL

ANTI REUMATICO



LABORATORIOS ANDROMACO



# KETACIL

## ANTI - R E U M Á T I C O

PROTEGE O ORGANISMO CONTRA  
OS INCONVENIENTES DA  
SALICILATOTERAPIA PROLONGADA.

- Terapêutica racional do reumatismo.
- Mínima possibilidade de toxidez.
- Perfeita tolerância mesmo em altas doses.

### DRÁGEAS PARA DESINTEGRAÇÃO ENTERICA :

Ácido acetil - salicílico . . . . .	0,50 g
SALICILATOTERAPIA	
Menadione (vit. K) . . . . .	0,50 mg
AÇÃO ANTIPROTROMBINOPÊNICA	
Ácido ascórbico (vit. C) . . . . .	50 mg
PROTEÇÃO CAPILAR	

Vidro com 50 drágeas.

*Amostras e literatura a pedido dos Srs. médicos.*



LABORATÓRIOS ANDROMACO  
RUA INDEPENDENCIA, 704  
SÃO PAULO — BRASIL

L'étude comparée de l'action des venins sur le plasma de représentants des principaux types zoologiques montre de très grandes différences de sensibilité suivant les plasmas, et surtout une action très variée des venins, dont les uns sont fortement coagulants pour un groupe et peu actifs pour un autre, le contraire se produisant pour d'autres venins d'espèces cependant très voisines; ainsi le venin de *L. jararacuçu* le moins actif de nos venins de *Lachesis*, après celui de *L. itapetiningæ*, en relation au plasma étalon, est pourtant le seul, avec celui de *L. atrox*, à coaguler tous les plasmas ophidiqes; le classement des venins, d'après leur activité coagulante, sera très différent suivant le plasma utilisé comme réactif.

En prenant comme étalon de plasma de cheval, le venin de *Lachesis lanceolatus* est le plus actif des venins ophidiqes brésiliens; celui de *L. jararacuçu* est l'avant-dernier; celui de *Crotalus terrificus* est le huitième à côté de *L. atrox*.

En prenant comme étalon le plasma de poulet de venin de *L. jararacuçu* passe avant celui de *L. lanceolatus* et celui de *C. terrificus* est complètement inactif.

En prenant comme étalon un plasma de *Lachesis*, quel qu'il soit, le venin de *L. atrox*, même avec le propre plasma, est le plus coagulant, puis vient celui de *L. jararacuçu*, les autres venins étant presque dépourvus d'activité.

Ces quelques exemples suffisent pour montrer que l'action coagulante des venins est un phénomène essentiellement spécifique et caractéristique de chacun d'eux et ne saurait être assimilée simplement à l'action de la thrombine sanguine; la coagulabilité d'une même plasma par des venins différents et sa coagulabilité sont des phénomènes absolument distincts, ainsi que le montre le tableau suivant:

Plasma	Coagulabilité par le sérum étalon en cent. cubes	Coagulabilité par le venin de <i>L. lanceolatus</i> en milligrammes	Coagulabilité par le venin de <i>C. terrificus</i> en milligrammes
Cheval 41.....	0,30	0,0002	0,0003
Cheval B.....	0,35	0,0010	0,0001
Cheval 30.....	0,35	0,0002	0,0002
Cheval 23.....	0,40	0,0003	0,00015
Cheval 18.....	0,42	0,0004	0,0003
Cheval 12.....	0,45	0,00035	0,0002

OBSERVATIONS. — Bain-marie 37° durant 1 heure.

Une autre question se rattachait à cette étude: la possibilité de déterminer la résistance d'un animal à l'action toxique d'un

venin coagulant d'après la plus ou moins grande coagulabilité de son plasma; les travaux d'Arthus (33), de Houssay et Negrette, nos propres recherches (34) ont en effet montré la présence, dans le sérum et le plasma d'animaux immunisés avec des venins, d'anticorps capables d'en neutraliser spécifiquement l'action coagulante, d'où la moindre coagulabilité du plasma de ces animaux par les venins. Par analogie, la plus ou moins grande résistance du plasma d'un animal, non soumis à l'immunisation, à l'action coagulante d'un venin pourrait servir d'indicateur d'anticorps naturels. Il en est souvent ainsi et l'existence dans un groupe zoologique, au milieu d'espèces dont le plasma est généralement très sensible aux coagulines, d'un venin, d'une espèce ou d'un individu à plasma peu coagulable par ce dernier, indique presque toujours un degré d'immunité naturelle en rapport avec la résistance du plasma. Ceci est très net chez le *Didelphis aurita* (sarigue ou gamba) dont le plasma est très peu coagulable par les venins ophidiens, surtout celui de *L. lanceolatus*, et dont le sérum neutralise plusieurs doses minimes mortelles de ce venin centimètre cube.

Coagulabilité du plasma de *Didelphis aurita*: par le venin de *Lachesis lanceolatus*, 2 milligr. 5; par le venin de *Crotalus terrificus*, 0 mill. 1.

Action neutralisante de 1 cent. cube de sérum de *D. aurita*: sur le venin de *L. lanceolatus*, 0 milligr. 2 ou 10 millimètres par voie veineuse pour le pigeon; sur le venin de *C. terrificus*, 0 milligr. 001 ou 1 millimètre par voie veineuse pour le pigeon.

Il ne faudrait cependant pas trop généraliser ces résultats, et si la grande sensibilité d'un plasma indique toujours la sensibilité de l'espèce ou de l'individu, la réciproque n'est pas exacte et la non-coagulabilité n'entraîne pas forcément la résistance de l'animal; les venins agissent non seulement par leur action coagulante, mais aussi par leur action hémolysante, neurotoxique, etc.; il arrive, et c'est le cas pour de nombreux vertébrés ovipares avec le venin de *C. terrificus*, qu'un venin soit dépourvu d'activité sur le plasma d'une espèce, bien celle-ci soit très sensible à son action neurotoxique. On comprend alors aisément que, quelle que soit la voie de pénétration, la minima mortelle de venin crocalique pour le pigeon par exemple soit presque la même, la mort se produisant toujours lentement par l'intoxication directe des centres nerveux, tandis que le même venin, très coagulant pour le plasma de lapin, détermine même en faible quantité la mort presque immédiate de cet animal par thrombose à la suite de l'introductions dans la circulation, et la mort plus lente et seulement avec des doses plus élevées par action sur les centres nerveux après injection intramusculaire ou sous-cutanée.

## MAMMIFÈRES

Le plasma des mammifères est généralement très sensible à l'action coagulante de tous nos venins de *Lachesis* et du *Crotalus terrificus*; les plasmas peu coagulables que nous avons rencontrés, surtout ceux de porc et de *Didelphis aurita*, doivent cette résistance à un certain degré d'immunité naturelle de ces animaux contre ces venins; il doit en être de même pour tous les autres plasmas de mammifères peu sensibles aux coagulines ophidiennes, et il serait intéressant d'étudier à ce point de vue ceux de mangouste (*Herpestes ichneumon*) et de notre cangamba (*Conepatus chilensis*), espèces ophiophages, réfractaires à l'action de venins.

Les deux tableaux suivants résument le résultat de nos recherches avec nos deux types principaux de venins, *Crotalus terrificus* et *Lachesis lanceolatus*; l'action des autres venins de *Lachesis* sur le plasma des espèces de mammifères étudiés garde proportionnellement la même relation que chez le cheval, nous dispensant ainsi d'en donner les protocoles détaillés:

## ACTION COAGULANTE DU VENIN DE C. TERRIFICUS SUR LE PLASMA DES MAMMIFÈRES.

Nom spécifique	Moyenne en milligrammes	Nombre d'exemplaires étudiés	Variations extrêmes
<i>Procyon cancrivorus</i> .....	0,00020	4	0,0001-0,0003
<i>Canis familiaris</i> .....	0,00024	46	0,0001-0,0006
<i>Ovis aries</i> (mouton).....	0,00025	18	0,0001-0,0004
<i>Lepus cuniculus</i> (lapin).....	0,00028	8	0,0001-0,0004
<i>Capra hircus</i> (chèvre).....	0,00035	4	0,0001-0,0004
<i>Equus caballus asinus</i> (mulet)...	0,00048	14	0,0001-0,0005
<i>Equus caballus</i> (cheval).....	0,00055	32	0,0002-0,001
<i>Bostaurus</i> (boeuf).....	0,00060	8	0,0005-0,0009
<i>Canis vellulus</i> (renard).....	0,00080	3	0,0006-0,0010
<i>Felis domesticus</i> (chat).....	0,001	5	0,0008-0,0015
<i>Dasypus</i> sp. (tatou).....	0,001	5	0,0005-0,004
<i>Bradypus</i> sp. (pareseux).....	0,003	1	—
<i>Sus domesticus</i> (porc).....	0,003	2	0,0030-0,0035 (1)
<i>Didelphis aurita</i> (sarigue).....	0,1	5	0,1-0,2 (2)

OBSERVATIONS. — Les mêmes échantillons de venin étalons ont servi pour toutes ces recherches. Les chiffres donnés indiquent le commencement de coagulation. Bain-marie 37° pendant 1 heure.

(1) Sérum antitoxique.

(2) Sérum fortement antitoxique.

ACTION COAGULANTE DES VENINS DE *L. LANCEOLATUS*  
SUR LE PLASMA DES MAMMIFÈRES.

Nom spécifique	Moyenne en milli- grammes	Nombre d'exemplai- res étudiés	Variations extrêmes
<i>Procyon cancrivorus</i> .....	0,00008	4	0,00007-0,00010
<i>Lepus cuniculus</i> (lapin).....	0,0001	8	0,00002-0,00020
<i>Capra hircus</i> (chèvre).....	0,0001	4	0,0009 -0,0001
<i>Ovis aries</i> (mouton).....	0,00013	18	0,00008-0,0002
<i>Canis familiaris</i> (chien).....	0,00017	46	0,0001 -0,0003
<i>Equus caballus</i> (cheval).....	0,0002	32	0,0001 -0,0004
<i>Dasyus sp.</i> (tatou).....	0,0002	5	0,0001 -0,001
<i>Felis domesticus</i> (chat).....	0,00025	5	0,00015-0,0004
<i>Equus caballus asinus</i> (mulet)...	0,00026	14	0,0001 -0,0003
<i>Canis vetulus</i> (renard).....	0,003	3	0,0001 -0,0004
<i>Bos taurus</i> (boeuf).....	0,00042	4	0,0003 0,0005
<i>Bradypus sp.</i> ( paresseux).....	0,002	1	—
<i>Sus domesticus</i> (pore).....	0,005	2	0,004 -0,006 (1)
<i>Didelphis aurita</i> (sarigue).....	2,5	5	2 -4 (2)

(1) Sérum antitoxique.

(2) Sérum fortement antitoxique.

### OISEAUX.

Nous avons seulement étudié la sensibilité du plasma de deux espèces d'oiseaux, le poulet et le pigeon; ni l'un ni l'autre de ces plasma ne coagule, même en vingt-quatre heures, avec 2 milligrammes de venin de *C. terrificus* ou de *C. adamanteus*. Houssay, Sordelli et Negrette, en contradiction d'ailleurs avec les résultats antérieurs de l'un de nous (Vital Brazil), ont obtenu entre vingt-quatre et soixant-dix minutes la coagulation du plasma citraté de pigeon avec 0 milligr. 3 de venin de *C. terrificus*.

Le venin de *L. lanceolatus* est très coagulant pour le plasma de pigeon, un peu moins pour celui de poulet; le venin de *L. jararacu* est plus actif sur ces plasmas que celui de *L. lanceolatus*.

### REPTILES.

*Sauriens e crocodiliens.* — Le vein de *C. terrificus* coagule faiblement le plasma des lézards et des crocodiles; le venin de *L. lanceolatus* est moins actif sur ces plasmas que sur ceux des oiseaux, tandis que les venins de *L. jararacu* et surtout de *L. atrox* sont très fortement coagulants.



Vitamina B<sup>12</sup>



+ Fígado e Vitaminas  
B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>6</sup>



---

= DOZEBION

---

LABORATORIO BIO-NEVRON LTDA.  
SÃO PAULO

# DOZEBION

*Cada ampola de liquido rosado contém:*

Vitamina B <sup>12</sup> .....	20 microgramas
Soluto fisiologico q.s.p. ....	1 cm <sup>3</sup>

*Cada ampola de liquido escuro contém:*

Extrato de figado integral concentrado a 1:25 a baixa temperatura .....	0,50 cm <sup>3</sup>
Vitamina B <sup>1</sup> (Cloridrato de Tiamina) ..	50 miligs.
Vitamina B <sup>2</sup> (Riboflavina) .....	5 "
Vitamina B <sup>6</sup> (Piridoxina) .....	10 "
H <sub>2</sub> O q.s.p. ....	1 cm <sup>3</sup>

---

A Vitamina B<sup>12</sup>, é hoje, sem a menor dúvida, a arma mais poderosa de combate à anemia perniciosa e às varias formas de anemias macrocíticas hipercromicas, que por longo tempo constituíram um quadro mórbido de prognostico sombrio e de tratamento dificil e incerto.

Este novíssimo princípio ativo, entretanto, ainda é suscetível de mais amplas aplicações terapêuticas, cujos limites vão sempre mais se alargando. É aconselhavel, pois, o emprego desta vitamina, não apenas no limitado quadro das anemias hipercromicas macrocíticas, mas, tambem, em outras formas de alterada crase sanguínea, causa ou consequência de numerosos quadros patológicos de recorrência muito comum e frequente. De fato, se a anemia perniciosa constitue uma síndrome grave, de outro lado, felizmente a sua incidência é rara, ao passo que a quase totalidade das anemias que requerem a obra do clínico, são as do tipo hipocromico microcítico, tais como as inumeras formas de anemia secundária, da mais variada origem.

Deve-se, pois aproveitar os recursos do poderoso princípio ativo estimulante da hematopoiese, representado pela Vitamina B<sup>12</sup>, tambem nas variedades de anemia, diferentes das hipercromicas macrocíticas, e muito mais comuns.

Doutro lado, não há motivos para não se associar à Vitamina B<sup>12</sup>, no tratamento das formas hipercromicas, tambem os outros fatores terapêuticos antianêmicos, contidos nos extratos de figado integral, e as vitaminas

do complexo B. A excessiva purificação dos extratos de fígado elimina tais fatores coadjuvantes de grande valôr, e reduz a limites muito restritos a sua ação terapêutica.

Eis porque na fórmula do DOZEBION foram associados:

- 1) a VITAMINA B<sup>12</sup> em dose terapêutica elevada (20 microgramas por ampôla);
- 2) uma preparação de FÍGADO INTEGRAL CRÙ, (concentrado a baixa temperatura por método especial, que garante a conservação total de todos os elementos, que o fígado é capaz de elaborar e armazenar na sua complexa e insubstituível atividade fisiológica;
- 3) as principais vitaminas do complexo B (TIAMINA, RIBOFLAVINA E PIRIDOXINA).

O extrato de fígado integral é uma fonte extraordinariamente rica de complexo B, e seu emprego é indispensável para se obter a remissão dos sintomas de carência deste complexo (*Spies e Fuitt- Diseases of metabolism - 1942*). O seu emprego parenteral é particularmente aconselhado, quando a absorção pelas vias digestivas está comprometida, o que sempre se verifica nos portadores de anemias, que sofrem de aquilia e consequente falta de apetite. Reforçando o extrato integral de fígado com as principais vitaminas do complexo B, aumenta-se a rapidez de ação do extrato e melhora-se grandemente o prognóstico.

Entre as vitaminas do complexo B, foram escolhidas para a fórmula do DOZEBION, as de maior valôr no tratamento das síndromes anêmicas.

Em primeiro lugar, a Tiamina (*Vitamina B1*) que regulariza as funções neuro-vegetativas, melhora o metabolismo dos hidratos de carbono, aumenta o apetite e aumenta a resistência à fadiga. É fator indispensável para um eficaz tratamento das síndromes anêmicas.

A Riboflavina (*Vitamina B2*) é responsável pelo normal crescimento corpóreo, e regulariza as funções dos tegumentos (pele, mucosas).

A Piridoxina (*Vitamina B6*) cada vez mais demonstra-se indispensável no tratamento das síndromes de carência do complexo B. Sua ação é revelada particularmente no trofismo do sistema piloso, na regularização das funções nervosas do sistema vegetativo, no normal funcionamento do aparelho digestivo.

Estas diferentes vitaminas do complexo B, completam-se reciprocamente e sua carência provoca sintomas graves, comprometendo a eficácia do tratamento.

É preciso lembrar que o clássico binômio: "Fígado + Complexo B", continua constituindo o mais eficaz meio de tratamento, não somente dos estados anêmicos, mas, também, de todas as formas de inferioridade fisiológica, diminuição dos poderes de defesa orgânica e deficiências nutritivas primárias ou secundárias, tais como as consequentes a moléstias infecciosas, agudas ou crônicas, desnutrição, excesso de trabalho, etc..

Na preparação do DOZEBION, a Vitamina B<sup>12</sup> foi preparada isoladamente em ampôlas separadas das que contém o fígado e as vitaminas do complexo B.

Foi dada preferência à dose de 20 microgramas por ampola, que é a dose terapêutica mais vantajosamente empregada atualmente. (A necessidade média diária de Vitamina B<sup>12</sup> por parte do organismo normal é de 3 a 8 microgramas).

A separação em duas ampolas, além de garantir a perfeita conservação da Vitamina B<sup>12</sup>, permite outrossim ao médico orientar o tratamento na forma que julgar mais conveniente.

### INDICAÇÕES

**DOZEBION** é indicado tanto para o tratamento das diferentes formas de anemia macrocítica hipercromica (anemia perniciosa, Sprue tropical, Anemia macrocítica nutritiva), quanto em todas as outras formas de anemia microcítica hipocromica, que são as mais frequentes e comuns, tais como todas as anemias secundárias, de origem tóxica ou infecciosa, as anemias profissionais, as devidas a verminose, deficiência de nutrição, carência vitamínica, etc.

**DOZEBION** é indicado, outrossim, no tratamento dos estados de desnutrição, nas deficiências de crescimento e nas convalescenças.

### POSOLOGIA

*Uma ampola rosada e uma escura, misturadas na mesma seringa, diariamente, por via intramuscular, preferivelmente na região glútea.*

*As duas ampolas podem também ser usadas separadamente, no mesmo dia, ou em dias alternados, de acordo com o critério do clínico.*

*Nos casos graves e urgentes estas doses podem ser aumentadas sem inconvenientes.*

*As crianças de 5 a 6 anos em diante podem tomar as mesmas doses que os adultos.*

*As crianças de idade menor podem tomar a ampola de Vitamina B<sup>12</sup> inteira e uma quantidade menor do conteúdo da ampola escura.*

---

Cxa. com 5 amp. de Vitamina B<sup>12</sup> e

5 " de extr. de fígado e Vit. B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> e B<sup>6</sup>.

---

**LABORATORIO BIO-NEVRON LTDA.**

RUA PEDRO DE TOLEDO, 519 - CX. POSTAL 918 - TEL. 7-8111

SÃO PAULO

*Ophidiens.* — L'action de venins d'ophidiens sur le plasma de ces animaux est très variable. Les venins de *Crotalus* (*C. terrificus* et *C. adamanteus*) et d'*Ancistrodon* (*A. piscivorus* et *A. contortrix*) sont presque toujours inactifs.

Parmi les *Lachesis*, les venins de *L. atrox* et de *L. jararacuçu* sont toujours les plus coagulants, quel que soit le plasma utilisé, même celui de ces deux espèces; ceux de *L. neuwiddi* et de *L. lanceolatus* viennent ensuite, tandis que ceux de *L. alternatus* et *L. cotiara* sont presque dépourvus d'activité.

Dans notre première note sur ce sujet (34), nous appuyant sur l'étude d'un petit nombre de venins et de plasmas ophidiens, nous avons conclu que le plasma des espèces venimeuses, pratiquement insensible au venin homologue, coagulait par le venin d'autres espèces, même très proches (plasma de *L. lanceolatus* et venins de *L. lanceolatus* et *L. neuwiddi*). Nos recherches actuelles basées sur l'étude de nombreux plasmas et venins ophidiens nous ont montré que cette résistance spécifique n'est que relative, le plasma d'une espèce de *Lachesis* étant toujours beaucoup moins coagulable par son propre venin que le plasma des autres espèces du même genre, mais en comparant l'action d'une série de venins lachesiens sur un même plasma on observe un phénomène à première vue paradoxal, que le plasma de certaines *Lachesis* est plus coagulable par le venin homologue que par les autres venins; ceci s'explique par la parenté étroite des diverses *Lachesis* sud-américaines dont le sérum ou le plasma neutralise à un degré élevé l'action du propre venin et de mode encore notable celle des venins voisins; le plasma des espèces à venin très coagulant, *L. atrox* et *L. jararacuçu*, contiennent naturellement une proportion d'anticoagulines beaucoup plus forte que celui des autres espèces, d'où la résistance beaucoup plus grande de le plasma à l'action coagulante de leur venin, et par une action para-spécifique à celle des autres venins dont la teneur en coagulines, bien plus faible, est facilement neutralisée. Il en est autrement, avec des espèces de genres éloignés, comme le *C. terrificus*, et surtout les espèces non venimeuses dont le plasma coagule facilement avec tous les venins de *Lachesis*.

## BATRACIENS

Le plasma des batraciens étudiés n'est pas coagulable par le venin de *Crotalus terrificus*, le venin de *L. lanceolatus* les coagule faiblement, mais celui de *L. jararacuçu* est bien plus actif.

En résumé, l'action coagulante des venins ophidiens est très différente suivant les plasmas étudiés; tandis que les venins de *L. lanceolatus* et de *L. neuwiddi* sont les plus actifs sur les plasmas de ammières, ceux de *L. atrox* et de *L. jararacuçu* agissent



beaucoup plus fortement sur le plasma des vertébrés ovipares. Le venin de *Crotalus*, très coagulant pour le plasma de mammifères, ne coagule qu'exceptionnellement et de façon beaucoup plus faible les autres plasmas.

Les tableaux suivants résument ces différentes actions.

ACTION DE VENINS OPHIDIQUES SUR LE PLASMA DES  
VERTÉBRÉS OVIPARES, MOINS LES OPHIDIENS.

Nom spécifique	Doses de venin de <i>Crotalus</i> <i>terrestris</i> en milligrammes	Doses de venin de <i>Lachesis</i> <i>lanceolatus</i> en milligrammes	Doses de venin de <i>Lachesis</i> <i>varanensis</i> en milligrammes	Doses de venin de <i>Lachesis</i> <i>ajroza</i> en milligrammes
<b>OISEAUX:</b>				
<i>Columba domestica</i> (pigeon).....	0	0,0002	—	—
<i>Gallus domesticus</i> (poulet).....	0	0,005	0,003	0,001 (1)
<b>SAURIENS:</b>				
<i>Tupinambis nigropunctatus</i> (lézard)...	0,02	0,0008	0,0006	0,0005
<b>CROCODYLIENS:</b>				
<i>Alligator</i> sp.....	0,1	0,01	—	—
<b>BATRACIENS:</b>				
<i>Bufo marinus</i> (crapaud).....	0	0,1	—	—
<i>Leptodactylus-5-dactylus</i> (grenouille).	0	0,5	—	—

OBSERVATIONS. — 0, indique l'absence de coagulabilité avec 5 milligrammes de venin; —, indique que le plasma n'a pas été essayé avec le venin.

(1) Ne coagule pas avec 5 milligrammes de venin de *C. adamanteus*.

### CONCLUSIONS.

Les différentes techniques proposées jusqu'ici pour l'étude in vitro de l'action des venins ophidiens sur la coagulation sanguine fournissent des résultats discordants par suite de la diversité des conditions expérimentales.

L'origine très variée des plasmas utilisés comme réactifs, plus que leur mode de préparation, les doses de venin et la manière de lire les résultats, et à un moindre degré le volume et la température des réactions, font varier les résultats dans de larges limites.

En fixant ces différents facteurs; et en employant comme réactif le plasma d'un seul cheval, préparé toujours dans les mêmes conditions, les auteurs ont obtenu des résultats remarqua-

# ACTION DES VENINS OPHIDIQUES SUR LE PLASMA DES SERPENTS.

Plasmas de	V E N I N D E									
	Ancistrodon confortiz	Crotalus terrificus	Crotalus adamanteus	Lachesis mutus	Lachesis cotiara	Lachesis alternatus	Lachesis lanceolatus	Lachesis neuwidii	Lachesis jararacuçu	Lachesis atrox
Lachesis atrox.....	0	0	0	0	0	0	0	0	milligr. { + 10 }	milligr. { ++++ 7 }
L. Jararacuçu.....	0	0	0	0	0	0	0	0	milligr. { ++++ 7 }	milligr. { ++++ 3 }
L. neuwidii.....	0	0	0	0	0	0	0	0	milligr. { ++++ 6 }	milligr. { ++++ 3 }
L. lanceolatus.....	0	0	0	0	0	{ + 10 }	0	{ ++++ 10 }	milligr. { ++++ 5 }	milligr. { ++++ 1 }
L. alternatus.....	0	0	0	0	0	0	{ + 10 }	{ ++++ 10 }	milligr. { ++++ 4 }	milligr. { ++++ 2 }
L. cotiara.....	0	0	0	0	0	{ ++++ 10 }	{ ++++ 2 }	{ ++++ 2,5 }	milligr. { ++++ 2 }	milligr. { ++++ 1 }
Crotalus terrificus.....	0	0	{ ++++ 2 }	{ ++++ 0,6 }	{ ++++ 4 }	{ ++++ 0,6 }	{ ++++ 1 }	{ ++++ 0,5 }	milligr. { ++++ 1 }	milligr. { ++++ 1,25 }
Drynobius bifosatus .	0	0	{ + 10 }	0	0	0	{ ++++ 0,6 }	{ ++++ 0,5 }	milligr. { ++++ 0,4 }	milligr. { ++++ 0,4 }
Coluber coraes. ....	—	{ ++++ 12,5 }	—	—	—	—	{ ++++ 2 }	—	—	—
Constrictor.....	—	{ ++++ 5 }	—	—	—	—	{ ++++ 0,2 }	—	—	—

0, indique l'absence de coagulation avec 10 milligrammes de venin; —, indique que le plasma n'a pas été essayé avec ce venin.

blement constants permettant de comparer utilment l'action des différents venins sur la coagulation sanguine.

Avec cette nouvelle technique, l'étude de 24 venins ophidiqes et de quelques venins d'insectes, d'arachnides et de batraciens a permis de tirer les conclusions suivantes:

1.º Les venins ophidiqes de *Crotalinæ*, de *Viperinæ* et de *Colubridæ* examinés, à l'exception de celui de *Naja tripudians*, sont tous ciagulants à des degrés divers; chez quelques-uns, une forte action protéolytique se superpose en partie (*Lachesis*), *Crotalus*) ou totalement (*Ancistrondon*) à l'action coagulante; par la chaleur, il est possible de dissocier ces deux actions. Certains venins, à des doses inférieures à la dose minima coagulante, activent en outre la coagulation sanguine normale (accélération de la transformation de la prothrombine en thrombine) tandis que d'autres ne possèdent pas cette action activante.

Au contraire des autres venins, celui de *Naja tripudians* est inhibiteur de la coagulation sanguine et dépourvu d'action protéolytique.

2.º La résistance de la substance coagulante des venins à la chaleur est très variable; l'action coagulante de certains commence à s'atténuer entre 60.º et 70.º et disparaît à 80.º chez d'autres, elle n'est que légèrement modifiée après quinze minutes d'exposition à 100.º. Il n'y a pas de parallélisme entre l'atténuation des propriétés coagulantes et celle de la toxicité.

3.º Les venins de batraciens étudiés (*Bufo*) sont légèrement inhibiteurs; ceux des arachnides sont généralement inactifs (la plupart des araignées), ou faiblement coagulants (scorpions et quelques araignées); le seul venin d'insecte examiné (*Polistes*, Hym.) s'est montré inactif.

4.º L'action d'une même venin sur le plasma de différentes espèces animales est très variable; certains venins peu actifs sur le plasma des mammifères (*L. jararacuçu*) sont, au contraire, extrêmement coagulants pour le plasma des animaux poikilothermes, tandis que d'autres venins très actifs pour le plasma des mammifères sont presque sans action sur celui des vertébrés ovipares.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) FONTANA, Traité sur le venin de la vipère et sur les poisons américains, 1781.
- (2) MOSSO (A.), Un venin dans le sang des murenidæ. Arch. Ital. Biol., 10, 1888, p. 191.
- (3) ROMITI (G.), Recherches anatomiques sur un cas de mort par morsure de vipère. Arch. Ital. Biol., vol. 37, 1884.
- (4) PHISALIX (C.), Venin et coagulabilité du sang. C. R. Soc. Biol., 51, 1899, p. 839; Relation entre le venin de vipère, la peptone et

- l'extract de sangues au point de vue de leur action sur la coagulabilité du sang. C. R. Soc. Biol., 51, 1899, p. 865; Action du venin de vipère sur le sang de chien et de lapin. C. R. Soc. Biol., 1902, p. 1067.
- (5) DLEZENNE, Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anticoagulants du groupe de la peptone" Arch. Phys., norm. et Path., 10, 1898, p. 568; Rôle respectif du foie et des leucocytes dans l'action des agents anticoagulants. C. R. Soc. Biol., 50, 1898, p. 357; Action leucocytaire des agents anticoagulants du groupe de la peptone. Arch. de Phys., 10, n.º 5 1896, p. 508-521; Erythrolyse et actions anticoagulantes. C. R. Soc. Biol., 51, 1891, p. 831.
  - (6) LACERDA, Investigações experimentais sobre o veneno do C. horridus. Arch. mus. nac., Rio de Janeiro, 1878, p. 31; Investigações sobre a acção do veneno do B. Jararacuçu. Arch. mus. nac., Rio de Janeiro, p. 1878; Sobre a acção do veneno de Crotalus. Arch. bras. de Med., 35, 1883, p. 5.
  - (7) VITAL BRAZIL, Serumtherapia anti ophidica. Rev. Med. São Paulo, n.º 15, 1909; La Défense contre l'ophidisme, 1912; — Vital Brazil et Bruno Rangel Pestana, Nova contribuição ao estudo do envenenamento ophidico. Rev. Med. São Paulo, 1909.
  - (8) FAYRER (J.), The thanatophidia of India, London, 1874.
  - (9) LAMB (G.), On the action of the venoms of the Cobra (N. trip.) and of the Daboia (V. Rus.) of the Red Blood corpuscles and the Blood Plasma. Sc. Mem. by off. of the Med. and San. Dep. of Gov., India, n.º 4, 1903; Specificity of the anti venomous antiserum. Sc. Mem. by off. of the Med. and San. Dep. of Gov., India, n.º 5, 1903; LAMB (G.) and HANNA, Some observations on the poison of Russell's Viper (Daboia Russellii). Sc. Mem. by off. of the Med. and San. Dep. of Gov., India, n.º 7, 1904; LAMB (G.) and HANNA, Specificity of anti-venomous sera. Sc. Mem. by off. of Med. and San. Dep. of Gov., India, 1904, n.º 10; LAMB (G.) and HANNA, Specificity of anti-venomous sera with special reference to a serum prepared with the venom of Russellii. Sc. Mem. by off. of Med., and San. Dep. of Gov., India, n.º 16. 1905.
  - (10) ROGERS (L.), On the physiological action and antidotes of colubrid and Viperine Snake venoms. Proc. R. Soc. 197, 1903, p. 123; A lecture of the physiological actions and antidotes of Snake venoms with a practical Method of treatment of Snake Bites. The Lancet, n.º 1, 1904, p. 349.
  - (11) ARTHUS (M.), Actions antagonistes du venin de Daboia et du venin de Cobra sur la coagulation des plasmas oxalatés et citratés. C. R. Soc. Biol., 82, 1919 p. 1158.
  - (12) BAUJEAN (R.), Note sur le venin de Bitis arietans ou vipère heur-tante. Bull. Soc. Path. exotique, 6 n.º 1, 1913, p. 50.
  - (13) WALL (J. A.), Indian snake poisons, the nature and effects, London, 1883.
  - (14) BRAINARD, On the nature and cure of the bite of the serpents and the wound of poisoned arrow (Smiths, reports, 1854).
  - (15) WEIR MITCHELL. Researchs upon the venom of the Rattlesnakes, with and investigation of the Auctor on Physiology of the organs concerned (Smiths, contr., 12, 1860).
  - (16) WEIR MITCHELL and REICHERT. Researchs upon the venoms of poisonous serpents (Smiths, contr., 1886, 647).
  - (17) HEIDENSCHILD, Untersuchungen ueber die Natur des giftes des Brillen und Klapperschlange, Tesis, Dorpat, 1896.

- (18) MARTIN (G. J.), On some Effects upon the Blood produced by venom of the Australia black snake. *Journ. of Phys.* 15, 1893, 830; On the physiol. action of the Austr. Black Snake. *Roy. Soc. N. S. W. Proc.*, 1895; Subcutaneous and intravenous injections of the venous of the Austr. snakes. *Roy. Soc. N. S. W. Proc.*, August and 1896; Observations upon fibrin ferments in the Venous of Snakes and the times relations of the actions. *Journ. of Physiol.* 32, 1905, 207.
- (19) CALMETTE (A.), *Le venins*, Paris, 1907.
- (20) NODD, Sur quelques propriétés physiologiques des différents venins de serpents. *Annales de l'Institut Pasteur*, 23, 1904, p. 387.
- (21) MASSOL, Effet des venins sur la coagulation du sérum de cheval par le chauffage. *Différenciation des venins des viperidés et des colubridés*. *C. R. Acad. Sc.*, 158, 1914, p. 1030.
- (22) MORAWITZ (P.), Ueber die gerinnungshemmenden Wirkung des Kobragiftes. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 80, 1904, 390 p. Hofmeister's Beilage, 5, 1909, p. 133.
- (23) MELLAMBY (J.), The action snake venoms, peptone and Lech extract. *Journ. of Phys.*, 38, 1909, p. 441.
- (24) YAMAGUTTI (Kinzi), Bericht ueber die Giftschlangen auf Formosa und vergleichende serologische Studien ueber deren Gifte. *Zeitschrift. f. Hygiene*, 100, n.º 2, 1923, p. 182.
- (25) HOUSSAY (B. A.) et Sordelli (A.), Action des venins de serpents sur la coagulation du sang in vivo *C. R. Soc. Biol.*, 82, 1919, p. 1029; Estudios sobre los venenos de serpientes sobre la coagulation de la sangre. *Rev. del Inst. Bact. del Dept. Nac. de Hig. B. A.*, v. I n.º 5, p. 985; Action in vitro des venins de serpents sur la coagulation du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 81, n.º 1, 1918, p. 12; Accion del veneno de cobra sobre el processo de la coagulation sanguinea. *Ann. de la Soc. Quim. Argentine*, 5, 1927, 141; Houssay, Sordelli e Negrette, Accion de los venenos coagulantes. *Rev. del Inst. Bact. del Depart. Nac. de Hig.*, Buenos Aires, 1, n.º 5, p. 565.
- (26) BARATT (J. O. W.), The nature of the coagulant of the venom of *Echis carinatus*, a small Indian Viper. *Proc. of the R. Soc.*, 87, 1913, p. 72.
- (27) RACBATT (N.), *Le venin de la vipère de Russell de l'Inde*, Thèse de Lausanne, 1912.
- (28) HIRSCHFELD UND KLINGER, Zur frage des Cobra aktivierung des Serums. *Bioch. Zeits.*, 70, 1915, p. 399.
- (29) N. MARTINS, *Das opisthophagus brasiliensis e o seu veneno*. Tesis, Rio de Janeiro, 1916.
- (30) MAURANO (H.), *Evenenamento escorionico e seu tratamento*. Thèse, Rio de Janeiro, 1915.
- (31) HOUSSAY, Action physiologique du venin des scorpons. *Journ. Phys. et de Path. gén.*, 18, n.º 2, 1919.
- (32) RABINOVICH, Action des venins de serpents sur la thrombine et l'antithrombine. *C. R. Soc. Biol.* 98, 1923, p. 369.
- (33) ARTHUS, Etudes sur la spécificité des sérums antivenimeux. *La Presse Médicale*, ns. 1 et 4, 1912. Arthus et Stawska, De la vitesse de la réaction des antivenins sur les venins. *Arch. I. Phys.*, 11, 1912, p. 339; Venins et antivenins. *C. R. Soc. Biol.*, 77, 1914, 268; Toxines et antitoxines. Deux expériences destinées à démontrer dans un cours deux caractères de la réaction des antivenins sur les venins, sa spécificité et son instantanéité. *C. R. Soc. Biol.*, 71, 1911, p. 235.
- (34) VITAL BRAZIL et J. VELLARD, Contribuição ao estudo da coagulação: I.ª nota. Ação coagulante e proteolytica dos venenos. *Brazil Medico*, 1.º de Maio 1926; II.ª nota. Ação coagulante dos soros nor-





# **“INTRAIT” DE CASTANHA DA INDIA**

**DAUSSE**

**VARIZES - FLEBITES - HEMORRÓIDES**

<b>DOSES DIÁRIAS</b>	
<b>FORTES</b>	<b>FRACAS</b>
<b>100 à 600 gôtas</b>	<b>10 à 20 gôtas</b>
<b>Crises hemorroidarias agudas Úlceras varicosas (Para serem usadas nos normotensos)</b>	<b>Para as demais indicações</b>

# **“INTRAIT” DE VALERIANA**

**DAUSSE**



**SEDATIVO VEGETAL**

**2 à 3 colheres das de chá por dia.**

Fabricado no Brasil com licença especial dos Lab. Dausse - Paris - França  
pelos Laboratórios Enila S. A., Rua Riachuelo, 242 - Caixa Postal 484 - Rio.  
Filial: Rua Marques de Itu, 202 - São Paulo.

## Contribuição ao estudo do veneno de batráquios do gênero *Bufo* \*

*Drs. Vital Brazil e J. Vellard*

Continuando pesquisas sobre os venenos oriundos dos diferentes grupos zoológicos, abordamos, na presente nota, assunto ainda pouco estudado, sobre o qual existem alguns trabalhos, apresentando entretanto profundas divergências entre si.

Poucos animais têm sido tão mal aquinhoados pela natureza como o sapo. Seu aspecto repugnante, seus hábitos noturnos fizeram-no associado às sombrias práticas da magia negra. Faz parte de todas as composições misteriosas dos feiticeiros da idade média. Para povos do oriente, seu bafo contamina as plantas e em nossos dias os feiticeiros africanos passam por saber preparar com ele filtros mortais. Além desta negra reputação, o sapo tem sido igualmente utilizado por curandeiros de toda sorte, figurando na tradição popular o óleo de sapo como remédio para diversas doenças e afecções, sendo aplicado principalmente nos casos de hidropisia.

Os homeopatas aconselham o seu veneno no tratamento de diferentes estados mórbidos. Nesta nota preliminar sobre os venenos das espécies brasileiras mais conhecidas, no gênero *Bufo*, mostraremos que estes animais possuem uma secreção extremamente tóxica e resistente, e diferente, sob todos pontos de vista, dos venenos ofídicos e aracnídeos, cujo estudo desenvolvido será publicado nas Memórias do Instituto Butantã.

### HISTÓRICO

Não podemos, neste breve resumo de nossas pesquisas, fazer o histórico completo deste estudo; deixando de lado as crenças populares, por vezes muito interessante e mui facilmente tratadas por fábulas, limitar-nos-emos a citar os principais autores que abordaram o assunto.

\* Trabalho publicado em "Brasil Médico" XXXIX, 175, 1925 depois de apresentado à Sociedade de Biologia e Higiene de São Paulo em 8 de maio de 1925.

Já em 1768, LAURENTI fazia notar a existência de uma secreção venenosa nos sapos, da Europa e, forçando um lagarto a morder um sapo, observou que o lagarto morria em convulsões.

GRATIOLET e GLOETZ, em 1851 e 1852, estudam o veneno do sapo comum da Europa; para eles é um veneno cardíaco não provocando convulsões nos animais de laboratório, que mata em doses fracas; notaram, além disso, um fato dos mais importantes, que o veneno é em parte solúvel no éter e no álcool quente, guardando suas propriedades tóxicas; concluem estes experimentadores pela presença de um alcalóide como substância fundamental.

Em duas publicações de grande valor, VULPIAN (1854) refere detalhadamente os sintomas provocados em diferentes animais pelo veneno do sapo comum da Europa, assinalando sintomas diferentes no cão, no cobaio, apresentando este último fraco período convulsivo; a ação principal do veneno é sobre a irritabilidade muscular, sensivelmente diminuída, provocando assim a parada do coração, enquanto que o veneno da salamandra terrestre revela-se principalmente convulsivante; para VULPIAN o sapo é absolutamente refratário ao seu próprio veneno.

CLAUDE BERNARD mostrou claramente a diferença entre os venenos ofídicos e os fermentos de uma parte e os venenos do sapo de outra parte, sendo os segundos, ao contrário dos primeiros, solúveis no álcool e termoresistentes; mostrou, além disso, que a resistência do sapo ao seu próprio veneno é relativa e pôde ser vencida. FAUST, e mais tarde KOBERT, estudaram principalmente a composição química do veneno do sapo Europeu, classificando-o entre os venenos cardíais de ação analoga à da digitalina; estes 2 autores isolaram 2 princípios tóxicos: a bufotalina e a bufonina, de ação fisiológica idêntica qualitativamente, sendo o segundo, entretanto, menos ativo do que o primeiro. O ponto criticável do seu trabalho está, sobretudo, no modo de extrair o veneno por maceração prolongada da pele inteira do sapo, no álcool. Sob o ponto de vista químico, FAUST conclui que o veneno não é nem um alcalóide, nem uma glicósido, mas um ácido, e KOBERTO colocou entre os derivados tóxicos da colestina.

LEYDIG (1876) fez o estudo histológico das glândulas e da pele do sapo comparativamente às dos diversos outros batráquios da Europa.

FORNARA (1877) e CALMELS (1883) estudaram a ação do veneno sobre o coração, obtendo o veneno por excitação elétrica do animal.

FORNARA acredita na natureza alcalóidica do veneno, chamando frinina seu princípio ativo. CALMELS pensa, no contrário, que o veneno deva sua toxicidade a uma pequena quantidade de metycarbilamina, principalmente a um ácido metycarbilâmico carbônico ou isocianético.

PIERROTTI (1906) estudou a ação fisiológica do veneno do sapo da Europa, notando sua grande resistência ao calor e a putrefação.

PHYSALIX e BERTRAND pensaram isolar dêles duas substâncias ativas: bufotalina — a bufotalina de FAUST, ainda que de fórmula fundamentalmente diferente (c.h.o.) — veneno cardíaco, e a bufotenina de ação paralisante. Quanto à bufonina de FAUST, BERTRAND acredita que não é outra coisa senão colesterina ordinária, impurificada por diferentes substâncias, entre as quais um pouco de bufotalina que lhe comunica uma fraca ação sobre o coração.

PHYSALIX e BERTRAND e mais tarde Mme. PHYSALIX, em diversos trabalhos, que não primam pela clareza e pela coerência, estudaram a ação deste veneno sobre diferentes animais. Para esses experimentadores o veneno do sapo comum da Europa é um veneno cardíaco, hipoermizante e sistólico; o gato, o cão, o cobaio são muito pouco sensíveis; as serpentes são muito resistentes. O veneno de *Bombinator pachypus*, outra espécie da Europa, é, segundo Mme. PHYSALIX (1923), um veneno primitivamente convulsivante, miótico, tonicárdico, não determinando, senão tardiamente, paralisia, em primeiro lugar de respiração, depois dos músculos voluntários.

LACERDA, único experimentador brasileiro que até o presente se ocupou com o estudo deste veneno (*B. ictericus*, macho *B. Marinus*), afirma ser êle insolúvel no álcool, mesmo a quente, de reação ácida, muito menos ativo do que o veneno do sapo da Europa, mas de ação semelhante; relativamente aos sintomas, notou agitação seguida de abatimento e dilatação pupilar; a morte sobreviria depois de um tempo assaz longo, por parada do coração em diástole, poupados os músculos voluntários.

Enfim, o professor JOHN ABEL, de Nova York, trabalhando com o veneno de *Bufo marinus*, observou que seu contacto com o aço dos instrumentos deixava sobre estes uma coloração azul esverdeada; tendo notado o mesmo fato cortando glândulas supra-renais, conclui que o veneno do sapo deve sua atividade à adrenalina e a um outro corpo que êle denomina bufagina, ao qual atribui ação favorável na hidropisia.

## PESQUISAS

Tendo passado em revista os trabalhos já existentes sobre este assunto, trabalhos cujas conclusões se contradizem, muitas vezes entre si, passaremos a expor os resultados das nossas pesquisas sobre o veneno de algumas espécies indígenas. Estudamos, até o presente, três espécies diferentes, pertencentes ao gênero



Bufo, a saber: o *Bufo marinus* ou *B. Jagua*, Seba, o *Bufo arenarum* HENSEL e o *Bufo crucifer*, WIED.

**Localização e aspecto do veneno.** — O veneno do sapo é uma secreção cutânea, elaborada por glândulas disseminadas sobre a superfície dorsal do animal, formando papilas e verrucosidades numerosas, ora reunidas ou isoladas em pequenos grupos, ora grupadas em volumosas tuberosidades, como as que se encontram no dorso, imediatamente atrás do ouvido, as quais são de forma oval e de um desenvolvimento extraordinário, em algumas espécies, como no *B. marinus*, e muito reduzidas em outras, como no *B. crucifer*.

Em consequência de sua posição anatómica, foram denominadas parótidas, nome este muito impróprio, porque este aglomerado de glândulas não tem relação alguma com o aparelho digestivo, nem pela função, nem pelo dispositivo anômico. BOULANGER as designa com mais propriedade pelo nome de parotóides. Em algumas espécies, principalmente nas fêmeas, encontram-se ao longo do bordo da tibia posterior aglomerados glandulares alongados bem desenvolvidos. Todas estas glândulas, cuja estrutura histológica estudaremos mais tarde, deixam exsudar, quando o animal é irritado, uma substância leitosa, o veneno, ainda chamado veneno granuloso, para distingui-lo de uma outra secreção cutânea, designada por veneno mucoso, de natureza muito diversa.

Esta disposição das glândulas cutâneas de veneno correspondente naturalmente à necessidade de defesa contra os seus inimigos naturais, que tentarem mordê-lo ou engulí-lo. Não há, pois, aparelho inoculador, nem foi observada, nas espécies estudadas, a capacidade de projetar o veneno à distância. Para obter-se veneno em quantidade, basta cumprir por meio de uma pinça as parotóides. A secreção tóxica assim projetada, com força, é colhida em placas de vidro, em grande quantidade. Um só *B. marinus* pode fornecer cerca de 2 a 4 gramas de veneno fresco.

O aspecto físico deste veneno varia ligeiramente segundo as espécies e pode apresentar, na mesma espécie, e até no mesmo indivíduo, algumas diferenças, segundo o grau mais ou menos adiantado de elaboração.

De ordinário se apresenta sob a forma de um leite branco, mais ou menos espesso e de cor amarelada, podendo atingir em consistência a de uma pasta mole ou completamente fluida. Desseca-se rapidamente ao contacto do ar. O veneno de *B. marinus* como o de *B. arenarum* é quase inodoro; o de *B. crucifer* apresenta um cheiro fortemente aliáceo e persistente.

**Propriedades físico-químicas.** — Este veneno se dissolve lentamente mas completamente em água destilada; mais dificilmente nas

# EQUILÍBRIO VITAMÍNICO B



## FÓRMULA:

Cada comprimido de 0,50 gr. contém:

Amida oximetilica do ácido nicotínico	0,200 gr.
Vitamina B1 (Tiamina)	0,050 gr.
Vitamina B2	0,003 gr.
Piridoxina (Vitamina B6)	0,001 gr.
Pantotenato de cálcio	0,001 gr.
Inosita-hexafosfato de cálcio e magnésio (Fitin)	0,200 gr.
Lactose, talco e goma q. s. p.	0,500 gr.



## MODO DE USAR:

Um comprimido 2 a 3 vezes por dia, antes das refeições; para as crianças, 1/2 comprimido 2 a 3 vezes por dia.

**LABORATÓRIO VÉRUM**  
SANTO ANDRÉ — EST. DE S. PAULO

# MENABILIS

**NOVIDADE**

VITAMINA K  
(MENADIONA) ASSOCIADA A  
ÁCIDO DEHIDROCÓLICO (BILIS)

TRATAMENTO DE AVITAMINOSE K  
E SUAS MANIFESTAÇÕES

VITAMINA

**K**  
E BILIS



## FÓRMULA:

Cada drágea de 0,40 gr. contém:

Vitamina K <sup>3</sup> (Menadiona)	0,002 gr.
Dehidrocolato de sódio	0,300 gr.
Excipiente q. s. p.	0,400 gr.

## POSOLOGIA:

A dose deverá ser fixada pelo médico de acôrdo com o caso. Normalmente 2 a 4 drágeas por dia. Para crianças, metade da dose de adultos.

**LABORATÓRIO VÉRUM**

SANTO ANDRÉ — EST. DE S. PAULO

DEP. DE VENDAS E PROPAGANDA: Rua do Carmo, 138 - 1.º andar - Sala 9 - Fone 3-9519 - SÃO PAULO

soluções salinas fracas; é parcialmente solúvel no álcool, éter, clorofórmio e na acetona. As soluções aquosas são opalescentes e fracamente ácidas; em água de cal são neutras. Desseca-se facilmente na estufa, perdendo cerca de 2/3 de seu peso; apresenta-se, então, sob a forma de placas córneas, amorfas, amareladas, translúcidas, de aspecto resinóide.

Depois de seco se dissolve, com mais dificuldade, nos seus solventes ordinários. Não contém albumina, não se coagulando, pelo calor, nem se precipitando pelo reativo de Esbach. Quimicamente pode-se reconhecê-lo por meio das seguintes reações: em contacto com o aço, mancha-o de uma cor azul-esverdeada; com o ácido azótico fumegante, forma-se coloração vermelho-vivo; em solução concentrada, de violeta em solução diluída, que desaparece no fim de algumas horas; com uma gota de solução de sulfato de ferro, o soluto de veneno dá uma bela coloração violeta sombria, desaparecendo lentamente a frio e rapidamente a quente; com um excesso deste reativo, a coloração indicada não se produz, tem-se apenas um abundante precipitado verde-maçã de 1/100000; com nitrato de prata dá lugar à formação de prata coloidal.

*Ação tóxica.* — O veneno de sapo é diferente dos venenos das serpentes e aracnídeos, tanto por sua ação fisiológica, como por suas propriedades físico-químicas ou seu modo de formação. Os venenos das três espécies que estudamos apresentam entre si grandes afinidades e os resultados que vamos referir se aplicam perfeitamente a cada uma das três espécies. É um veneno neurotóxico, provocando, no começo, uma fase curta de excitação, seguida de período de depressão, depois convulsões violentas, paralisia, e morte por parada da respiração; o coração é o último órgão atacado; seus batimentos, no momento da injeção, tornam-se mais amplos e mais numerosos, depois se enfraquecem gradualmente para não parar senão depois da parada da respiração; observam-se sempre náuseas, vômitos, nos animais suscetíveis desse reflexo, móveis, hipertermia de 1,2 graus, logo após a injeção, seguida tardiamente de hipotermia; o animal morre quase completamente algido. A mínima mortal, por via endovenosa, é inferior à mínima, por via intramuscular e a morte sobrevém em alguns instantes; por via intramuscular ou hipodérmica, a sobrevivência pode ser de muitas horas, observando-se então um edema hemorrágico fétido e necrose local considerável, que se produzem mesmo com o emprego de soluções esterilizadas a 120°.

Estabelecemos para diversos animais de laboratório, as seguintes mínimas mortais, calculadas com o veneno fresco e consequentemente sujeitas a pequenas variações. Com o veneno seco estas doses são três vezes menores.

Coelho de 1 quilo, por via venosa, de 4 a 5 miligramas, morre em 3 minutos.

Cobaio de 350:450 gramas, por via intra muscular, de 5 miligramas, morte em 12 horas.

Pombo, por via venosa, 0,5 a 1 miligrama, morte imediata.

Rato branco, de 50-60 gramas, injeção intramuscular, 5 miligrama, morte em 12 horas.

Camundongos de 25 gramas; injeção intramuscular, dose um pouco superior a 5 miligramas.

As serpentes são muito sensíveis.

Uma cascavel de 40 centímetros morre em 26 minutos com a injeção intramuscular de 1 miligrama de veneno.

*Ação por via gástrica e por aplicação sobre as mucosas.* — O estudo toxicológico deste veneno, por via parenteral, nos permite compará-lo em atividade, a outros bem conhecidos; uma das características mais importantes, porém, consiste na sua ação rápida e enérgica através das diferentes mucosas, principalmente sobre o aparelho digestivo.

Administrado, pois, por via gástrica, ao contrário do veneno das serpentes e dos aracnídeos, se revela extremamente ativo para todas as espécies de animais de laboratório, tanto os de sangue quente, como os de sangue frio, salientando-se entre estes as serpentes, que são particularmente sensíveis. Como pelas outras vias, são ainda os fenômenos nervosos que dominam a cena; depois da ingestão do veneno apresentam, como sintoma imediato, salvação abundante, tosse, secreção nasal, excitação violenta, parecendo sentir grande incômodo na garganta, manifestando, pelos meios peculiares a cada espécie, as dores violentas de que são acometidas, este primeiro período é seguido de vertigem, de depressão extrema, de paresia e finalmente de paralisia; observam-se crises espasmódicas mais ou menos frequentes, tremores ou convulsões; enfim, depois de uma sobrevivência variável, morre o animal, em um último espasmo, ou melhorando progressivamente se restabelece, no fim de muitas horas. O cão e o gato, além os sintomas supra mencionados, vomitam violenta e repetidamente.

A morte é muitas vezes rápida, podendo mesmo ser fulminante, revelando assim uma rapidez de absorção extrema, por esta via, comparável à do ácido cianídrico ou de seus derivados. Com doses inferiores à mínima mortal o animal em experiência pode ainda se restabelecer, depois ter estado completamente paralítico.

Eis algumas experiência pelas quais se pode avaliar a atividade por via gástrica.



Coelho de 1 quilo, 80 a 90 miligramas do veneno, morte instantânea.

Cobaio de 350 a 400 grs., 80 miligrs. de veneno, morte em 5 a 6 horas.

Pombo, doses: 5 miligrs. de veneno, morte de 1 hora.

Gato de 6 semanas, pesando 650 gramas, 15 miligrs. de veneno, morte em 2 horas.

Cão de 2 meses, pesando 700 gramas, 2000 miligrs. (veneno *in natura*, perda na administração), morte em 12 minutos.

Rato branco, de 25 gramas, 1 miligrs. de veneno, morte imediata.

Morcêgo esp, 2 miligrs de veneno, morte imediata.

Por via retal a ação deste veneno é mais lenta, e a morte não sobrevém senão com doses mais elevadas.

*Aplicação direta sobre as mucosas.* — Para estudar a ação deste veneno sobre o globo ocular, depositamos algumas gotas de uma solução diluída (10 miligrs. por c. c.) sobre acórnea de um coelho; observamos o lacrimejamento, depois isquemia notável da mucosa palpebral, enquanto que a íris se apresenta, ao contrário, congestionada; a pupila mostra-se insensível à luz, a córnea torna-se opaca, seca e despolida, o animal apresenta-se cego do lado em que sofreu a aplicação e 15 minutos depois desta; ao mesmo tempo nota-se enfraquecimento geral, paresia mais acentuada do lado correspondente ao olho lesado. Com esta dose fraca o animal se restabelece, pouco a pouco, depois de apresentar conjuntivite e queratites graves, que podem levar à cegueira definitiva.

Se ao invés de algumas gotas de solução de veneno depositar-se, sobre a mucosa do globo ocular de um coelho, 150 miligramas de veneno fresco, observa-se, além dos fenômenos locais precedentes, hipertemia de um grau ou mais, o animal se enfraquece rapidamente, apresenta hemiplegia ao lado correspondente ao globo ocular, em que se aplicou o veneno; cai deste lado, completamente inerte, procurando levantar-se sobre as patas do lado oposto; depois a paralisia se completa e o animal morre, em menos de uma hora, em convulsões tetaniformes.

Além da ação local irritante, produz-se uma absorção rápida e intensa do veneno, através dos filetes nervosos da mucosa ocular, causando, a princípio, a paralisia do lado correspondente à porta de entrada; depois, de pôsto a pôsto, o veneno caminha através do sistema nervoso, determinando a paralisia generalizada. O mecanismo de penetração do veneno pela mucosa, constituindo fato extremamente interessante e de difícil interpretação, será

tratado com o devido cuidado, em trabalho mais completo e de maior documentação experimental.

Esta mesma ação de propagação, através dos filetes nervosos, se observa quando a aplicação do veneno é feita sobre a mucosa nasal; assim, depositando-se sobre uma das narinas do coelho 100 a 150 miligrs. de veneno fresco, o animal não tarda a apresentar paresia, seguida de hemiplegia e de paralisia, morrendo no mesmo lapso de tempo que o precedente. Algumas gotas da solução muito diluída projetados na mucosa nasal provocam espirro e secreção local mais ou menos intensa; assim como as finas partículas, em suspensão no ar, quando se tritura veneno seco, em um gral, determinam igualmente uma série de espirros.

*Absorção pela pele.* — A pele humana, assim como a dos outros mamíferos, parece oferecer uma forte barreira à penetração do veneno, pois não conseguimos de terminar fenômenos de envenenamento, pela aplicação sobre a pele nessa classe de animais. Sobre a pele das rãs, entretanto, o veneno manifesta um poder de penetração idêntico ao que assinalamos para as mucosas.

*Sensibilidade das serpentes.* — Ao contrário do que afirma Mme. PHYSALIX, as serpentes são sensíveis ao veneno do sapo. Todas as espécies, em que procuramos examinar a ação deste veneno, (e não foram poucas), mostraram-se sensíveis, sucumbindo a doses muito inferiores às que podem fornecer os Bufos que estudamos. Esta sensibilidade revelou-se, entretanto, muito variável, conforme a espécie de serpente examinada. As serpentes venenosas são particularmente sensíveis à ação deste veneno.

Fazendo uma jararaca picar um sapo (*B. marinus* ou *B. arenarum*) sobre uma das parotóides, o sapo resiste, mas a serpente morre ao fim de alguns minutos, com sintomas característicos de envenenamento.

Esta sensibilidade particular nos levou a tomar de preferência pequenas cascavéis a jararacas, muito abundantes no Instituto, em certa época do ano, como animais de experiência no estudo analítico deste veneno. Por meio de uma pipeta afilada, introduzíamos a solução do veneno diretamente no estômago da serpente. Esta apresenta, logo após, fenômenos de grande excitação, procurando fugir rápida e desordenadamente; depois, pára, abre a bôca e muitas vezes em seguida, é acometida de violentas convulsões, depois do que fica contorcida sobre si mesma; o relaxamento muscular se produz então; o coração bate ainda alguns instantes e para por sua vez. As jovens cascavéis e jararacas morrem assim em 1 ou 2 minutos. Eis algumas experiências, que nos orientam sobre a sensibilidade de diferentes espécies de serpentes ao veneno de Bufo, administrado por via gástrica:

*Exemplares Novos**de veneno fresco*

<i>Crotalus terrificus</i> .....	recebendo 0,5 de millig. morte em 1 ou 2 minutos
<i>Lachesis lanceolatus</i> ....	recebendo 0,5 de millig. morte em 1 ou 2 minutos
<i>Lachesis jararacuçu</i> ....	recebendo 0,5 de millig. morte em 1 ou 2 minutos
<i>Lachesis atrox</i> .....	recebendo 0,5 de millig. morte em 1 ou 2 minutos
<i>Lachesis alternatus</i> .....	recebendo 0,5 de millig. morte em 3 ou 5 minutos
<i>Lachesis cotiára</i> .....	recebendo 0,5 de millig. morte em 3 ou 5 minutos
<i>Lachesis neuwiedi</i> .....	recebendo 0,5 de millig. morte em 3 ou 5 minutos

*Elaps corallinus*, adulta, 1 metro, recebendo 10 miligramas, morte em 15 minutos.

*Epicrates crassus*, jovem, de 45 cms., recebendo 2 miligrs., morte em 9 minutos.

*Drymobios bifossatus*, adulto, de 1,75 m., recebendo 75 miligrs., morte em 55 minutos.

*Herpetodryas carinatus*, adulto, de 1,30 m., recebendo 5 miligrs., morte em 7 minutos.

*Spilotes pullatus*, (cninana) adulta, de 2,10 m., pêso 950 grs., recebendo 20 miligrs., morte em 45 minutos.

Outras espécies são mais resistentes, tais como o *Tromodon dorsatus*, *Thamodynastes nattereri*, as pertencentes ao gênero *filodrias*, cujos exemplares adultos não sucumbem senão a doses um pouco superiores a 20 miligrs.; a *Constrictor* (giboia) adulta morre com 70 miligramas.

A *Xenedon merremii* parece muito resistente à ação deste veneno, pois 400 a 500 miligrs. são necessários para matar um exemplar; esta imunidade, relativa porém, não é senão aparente, consecutiva apenas à dificuldade de absorção por via gástrica, pois o veneno administrado por via traqueal mata a *xenedon*, na dose de 5 miligrs. em 15 minuto.

Um exemplar de *X merremii*, forçado a deglutir um pequeno *Bufo arenarum* vomitou e foi atacado de paresia muito acentuada.

**Ação sobre os batráquios e outros de sangue frio.** — Os outros animais de sangue frio são também bastante sensíveis a este veneno. Os lagartos e lagartixas sucumbem com doses relativamente fracas: uma lagartixa, de 150 cm. de comprimento, morre, em 15 minutos, depois da ingestão de 0,5 miligrs.; uma *Amphysbena alba* adulta morre, em duas horas, com 2,5 miligrs.; um jaboti resistiu, entretanto, à dose de 10 miligrs.

Uma rã (*Paludicula signifera*) ou uma perereca (*Cycloramphus eleutherodactylus*, *Elosia nasus*, etc.) morreu em alguns minutos com uma dose de 0,2 miligrs.

**Ação sobre os insetos.** — Os insetos parecem muito resistentes e não se mostram incomodados, quando são colocados em contacto com uma solução diluída de veneno.

*Lesões anatômicas observadas pela necropsia.* — Quando a morte foi rápida não se observa uma ligeira congestão geral dos órgãos; se a sobrevivência tem sido assaz longa, os pulmões se apresentam fortemente congestos, com focos hemorrágicos; o fígado e o baço com pontilhado hemorrágico abundante; e se a morte foi assaz lenta, notam-se zonas de degenerescência. A intoxicação gástrica provoca congestão viva no aparelho digestivo, muitas vezes acompanhada de necrose e perfuração estomacal. Por injeção intramuscular, encontra-se um edema hemorrágico local fétido. No sapo observa-se sempre forte hemorragia, depois da intoxicação por via gástrica.

*Imunidade natural ou adquirida.* — Ao veneno de sapo falta uma das propriedades mais características da peçonha das serpentes e do veneno dos aracnídeos — a propriedade de conferir imunidade ou a de formação de anticorpos. Fizemos várias tentativas de imunizar diversas espécies animais por diferentes vias, seguindo os mais variados métodos; pesquisamos o grau de resistência de numerosas espécies animais por diferentes vias, seguindo os mais variados métodos; pesquisamos o grau de resistência de numerosas espécies animais a este veneno; todos os nossos ensaios foram infrutíferos; não conseguimos imunizar um só animal, nem encontramos nenhum verdadeiramente imune ou refratário, pois o próprio sapo sucumbe a uma dose de veneno muito inferior à que ele próprio pode fornecer. Este fato, que a primeira vista parece estranho, tem, entretanto, sua natural explicação nas diferenças entre os venenos antigênicos de um lado, de composição protéica e termolábil, e o veneno do sapo de outro lado, o qual não contém proteínas e é muito resistente ao calor. As tentativas de imunização nos revelam um outro fato importante: o veneno não se elimina facilmente; acumula-se e mata por doses cumulativas. Quando se injeta ou se administra por via gástrica este veneno, por pequeninas doses, em dias sucessivos ou com grandes intervalos, não se observa, a princípio, sintoma algum de envenenamento; depois de algumas doses, aparecem sinais de que o veneno começa a atuar, e quando as somas das pequenas doses administradas atingem a mínima mortal, o animal sucumbe, como se recebesse de uma só vez esta dose. Como foi dito anteriormente, o sapo é muito sensível ao seu próprio veneno.

Um *Bufo marinus* pode fornecer somente de suas parotóides de 2 a 4 gramas de veneno fresco; pois bem, um exemplar macho desta espécie, pesando 90 gramas, tendo recebido por via bucal 250 miligramas de veneno fresco, reitrado de uma das suas parotóides e diluído em 5 c. c. d'água destilada, sucumbiu em 4 horas.

Um *Bufo crucifer*, com 100 miligramas aplicados nas mesmas condições, morreu em 36 horas. Para completar estes resultados, pesquisamos o poder antitóxico do soro de sapo deixado

em contacto, durante uma hora, com a dose mínima mortal do veneno por via venosa do pombo; não teve ação alguma atenuante. Do mesmo modo, uma jararaca tendo recebido, por via gástrica, uma mínima mortal, deixada em contacto durante uma hora com 1 c. c. de sôro, sucumbe ao mesmo tempo que recebera só o veneno.

Não a grande toxicidade de sôro de sapo, indicada por alguns autores; o pombo pode receber por injeção endovenosas um centímetro cúbico dêste sôro, sem apresentar sintoma algum de envenenamento e quatro centímetros cúbicos são necessários para matar um cobaio, por via intramuscular.

*Poder hemolítico, proteolítico e coagulante.* — O veneno do sapo não possui nenhuma ação hemolítica sôbre as hematias do carneiro ou do coelho, com ou sem adição do sôro inativado de cavalo. Não digere a gelatina, nem coagula o plasma citratado.

*Resistência do veneno.* — O veneno de sapo é extremamente resistente e estável. Os agentes destruidores da peçonha das serpentes ou do veneno dos aracnídeos, não têm ação alguma sôbre êle; mesmo os ácidos fortes deixam-no intacto. Os agentes físicos não exercem ação alguma sôbre a atividade do veneno que se trate do veneno *in natura*, quer se trate das soluções; pode facilmente ser dessecado, sem alteração alguma; suas soluções podem ser, sem modificação alguma do poder tóxico, esterilizadas a 120°; estas soluções podem ser evaporadas, redissolvidas de novo, guardando sempre a mesma toxicidade. O tempo parece igualmente sem influência; soluções de veneno — esterilizadas ou não, conservadas durante três meses sob a ação da luz e da temperatura do ambiente, — não sofreram diminuição notavel de atividade. Sob a ação do calor e da luz, as soluções mudam apenas de aspecto, tornando-se de uma côr avermelhada, a despeito da conservação integral das propriedades tóxicas.

*Ação das bactérias e dos infusórios.* — As soluções aquosas do veneno não contêm albumina, nem outras substâncias que se prestem ao desenvolvimento de germes e podem ser conservadas, sem precaução alguma particular; não possuem, entretanto, poder algum bactericida. O bacilo coli semeado em solução de veneno não se desenvolve, mas se à solução de veneno juntarmos quantidades variáveis de caldo comum, verificaremos que o bacilo se desenvolve tanto melhor, quanto maior fôr a quantidade de caldo em relação ao soluto de veneno. Nas culturas, assim desenvolvidas, o veneno conserva-se ativo. Os infusórios são mais sensíveis do que as bactérias, pois se desenvolvem mal e morrem, em alguns dias numa infusão à qual se tenham juntado algumas gotas do veneno.



*Ação dos agentes químicos.* — A maior parte dos agentes químicos não possui a ação sobre o veneno. O álcool, o éter, a acetona, o clorofórmio, dissolvem-no parcialmente, sem destruí-lo; os álcalis não alteram tampouco a sua toxicidade. Com o ácido clorídrico ou ácido sulfúrico insolúvel nas águas destiladas; este precipitado lavado cuidadosamente, para desembaraçá-lo de traços de ácido, administrado, por via gástrica, a jararaca, mata-a como o veneno fresco. A formalina a 5/000, depois de um contacto de dois meses, na estufa, a 37°, não o modifica.

O nitrato de prata, a tintura de iodo, o ácido crômico, o ácido picrico, não destroem o veneno; só o permanganato de potássio, em solução forte, diminui notavelmente sua toxicidade.

*Suco gástrico.* — O suco gástrico não possui ação alguma destruidora sobre o veneno; do estômago de um *Bufo marinus*, morto havia 12 horas, em consequência de administração de 300 miligramas, de veneno *in natura*, retirou-se a quase totalidade do veneno ali introduzido; este veneno foi lavado rapidamente em água destilada e redissolvido na proporção de 5 miligramas por c. c.; uma jararaca tendo recebido 1 filigr. desse veneno morreu em todos os batráquios.

*Outra secreção tóxica dos sapos.* — Ao lado do veneno que acabamos de estudar, tem-se descrito no sapo, outra secreção cutânea de natureza bem diferente, a qual se encontra igualmente em todos os batráquios.

Esta secreção chamada veneno mucoso, para diferenciá-la da precedente, ou veneno granuloso, é elaborada por pequenas glândulas situadas em toda a superfície do animal. Suas propriedades são completamente diferentes das do veneno propriamente dito e sua função principal é entreter úmida a pele dos batráquios, tendo sido comparada por alguns autores à secreção das glândulas sudoríparas dos animais superiores.

Seu estudo não apresenta senão pouco interesse, sendo além disso, quase que impossível obtê-la em estado de pureza, completamente livre do veneno granuloso.

## FERMENTOSAN

(LACTOBACILOS ACIDÓFILOS ÉLEBECÊ)

### INDICAÇÕES:

Distúrbios gastro-intestinais, dispepsias de putrefação, constipação de ventre (auto-intoxicação), síndromes diarréicas não específicas, toxicoses de origem intestinal, quadros infecciosos em geral em que se imponham vantajosas modificações da flora bacteriana intestinal.

LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CLÍNICA LTDA.

Rua Silveira Martins, 53 5.º and. conj. 52 — Telfs. 2-1835 e 3-9362  
SÃO PAULO

## Do papel dos lipóides em imunologia

### Função fixadora e capacidade modificadora dos lipóides. Vacinas lipóidicas (\*)

*Drs. Vital Brazil e J. Vellard*

#### INTRODUÇÃO

Desde a descoberta da soroterapia, um grande esforço tem sido feito em torno do problema da imunidade natural ou adquirida, tentando-se, por inúmeras pesquisas, precisar o mecanismo do fenômeno e fazer progredir os métodos imunológicos. A natureza protéica de tôdas as substâncias capazes de desempenhar o papel de antígeno, a estreita relação dos anticorpos com certas frações do sôro sanguíneo, assim como o conjunto de propriedades físico-químicas dêstes anticorpos fizeram com que, durante muito tempo, se considerassem os fenômenos de imunidade exclusivamente dependentes das substâncias protéicas. Alguns biólogos, entretanto, emitiram a opinião de que um outro grupo de substâncias, aliás muito heterogêneas, denominadas *lipóides* por Overton em razão da solubilidade nos solventes ordinários das gorduras, podia desempenhar um papel importante na defesa do organismo, chegando mesmo IVAR BANG a afirmar que a importância biológica dos lipóides não cedia em coisa alguma à dos proteídeos. Trabalhos recentes, tendo por objetivo o estudo da hemólise e da reação de fixação do complemento, de novo focalizam a atenção sobre estas substâncias.

Há alguns anos passados que um de nós (VITAL BRAZIL), procurando a razão do efeito benéfico do sôro normal em certos estados patológicos, teve a idéia de experimentar separadamente as diferentes frações, que entram em sua composição, tendo verificado, com o auxilio de vários clínicos, a ação benéfica não só dos lipóides extraídos do sôro animal, com os provenientes dos órgãos internos. Destas observações originaram-se os sôros hor-

\* Nota prévia apresentada à Academia Nacional de Medicina em sessão de 15 de julho de 1927.

mênico e hormo-gravídico e os extratos hormonizados, dotados todos de acentuada ação antitóxica.

No intuito de estabelecer êstes fatos em base experimental, precisando o papel dos lipóides, na defesa do organismo, empreendemos longas e numerosas pesquisas, que trataremos de resumir, nesta preliminar, depois de havermos assinalados, em síntese, os trabalhos anteriores.

## HISTÓRICO

As primeiras observações sobre o valor biológico dos lipóides são de OVERTON e de MEYER, confirmadas mais tarde por NICLOUX, mostrando que os lipóides, particularmente abundantes na periferia das células de certos órgãos, principalmente dos centros nervosos, absorvem, em grande proporção, os anestésicos nos quais se dissolvem. Esta afinidade especial dos lipóides explicaria a ação particular dos anestésicos sobre os centros nervosos, tendo sido aplicada sob a designação de teoria de OVERTON-MEYER, a diversas outras substâncias tóxicas.

A importância biológica dos lipóides cresceu de valor com a experiência clássica de WASSERMANN e TAKAKI, consistindo na neutralização, *in vitro*, da toxina tetânica por uma emulsão de substância cerebral, fato este atribuído por LANDSTEINER, LOEWE e TAKAKI e por quase todos os autores que se seguiram, à exceção de MARIE e TIFFENAU e seus discípulos LAROCHE e GRIGAUT, à fixação por lipóides cerebrais. A toxina diftérica, segundo diferentes autores, entre outros LAROCHE e GRIGAUT, de WAELE, DOLD e UNGERMANN, seria ao contrário, ativada pelos lipóides, particularmente pelos do grupo dos fosfátides.

O estudo da hemólise demonstrou o papel importante que os lipóides exercem sobre este fenômeno. Assim é que se baseando no fato do veneno de Cobra (*Naja tripudians*) só determinar a hemólise em presença de traços de lecitina (formação de um complexo de Kobra-lecithide de KYES e SACHS) diversos autores, tais como KYES, SACHS, NOGUCHI, REICHER foram levados a pensar que a lecitina e os fosfátides, em geral, desempenham um papel análogo na hemólise provocada pelos sôros.

Ultimamente BELFANTI e seus colaboradores, retomando este assunto da ativação que os lipóides podem exercer sobre a hemólise, atribuem a esse mecanismo uma série de fenômenos hemorrágicos, observados em diferentes estados patológicos, tais como a púrpura, a varíola e a septicemia hemorrágica, etc. A colesteroína e seus éteres desempenham um papel antagonista ao da lecitina, impedindo a ação hemolítica da saponina ou do veneno de *Naja* em presença da lecitina, fato este que deu origem a diversos processos de dosagem da colesteroína (PERETZ, BOIDIN, HANDIES). E' a presença de compostos colesteroinizados na periferia das hema-

tias (PIRIBAM) que explica a resistência daqueles glóbulos à hemólise (WRIGHT). Daí provém a importância sempre crescente dos lipóides na reação de Wassermann e as outras reações de fixação de complemento, reações puramente lipotrópicas, segundo a expressão de NOGUCHI, e o emprêgo, na totalidade das técnicas atuais de sôro diagnóstico da sífilis, de um antígeno não específico, de natureza lipóidica, extraído de diferentes órgãos, pelo álcool, éter ou acetona.

Além do papel de fixação e de neutralização, ou de ativação, agem alguns lipóides sôbre certos microorganismos, principalmente sôbre os protozoários e mais brandamente sôbre as bactérias. NEUFELD, FICKER, VETRANO, MANDELBAUM assinalam a ação lítica de diversos lipóides sôbre os pneumococos, gonococos, certos estafilococos e o *B. tífico*; os próprios esporos carbunculosos poderiam ser destruídos, segundo a opinião de SEGALÉ. A afinidades da lecitina pela tuberculina e pelo *B. tuberculoso* foi estudada por CALMETTE, MASSOL, GUÉRIN, LEMOINE e GÉRARD.

LEMOINE e GÉRARD, LAROCHE e GRIGAUT fazem depender o grau de resistência de um organismo aos agentes infectuosos, da sua maior ou menor riqueza em lipóides, ou mais exatamente em compostos colesterinados.

Nos artríticos há excesso de colesterina, e hipocolesterinemia nos tuberculosos, donde os resultados favoráveis obtidos, pelos dois primeiros autores, com o emprêgo dos lipóides biliares no tratamento da tuberculose pulmonar, resultados comparáveis aos recentemente obtidos por FREYMUTH. CHAUFFARD, LAROCHE e GRIGAUT procederam à dosagem de colesterina do sangue no curso de diversos estados patológicos, notando nas infeções agudas hipocolesterinemia inicial, seguida de aumento notável desse lipóide, que pode atingir ao duplo da cifra normal no momento de efervescência, quando o organismo domina a infeção. Estes primeiros trabalhos suscitaram numerosas observações posteriores, (HARTMANN, PERETZ, etc.) confirmam de modo frisante o papel importante dos lipóides na defesa do organismo. A ação dos lipóides seria principalmente antitóxica, donde seu aumento notável nas toxemias e sua abundância particular no tecido linfóide, nas amígdalas, na prostata e mesmo nos leucócitos (WRIGHT). Entre os trabalhos recentes, citaremos em particular os de CEZAR PIAZZA que, com o fim de obter um corpo dotado de propriedades, a um tempo antitóxicas e antisépticas, preparou sob a denominação de fenolipóides uma série de produtos, servindo-nos de lipóides orgânicos de origens diversas (extratos etéreos ou alcoólicos de gema de ôvo, do cérebro, a lecitina, colesterina) em combinação com fenóis (ácido fênico, guaiacol, naftol); estes corpos, verdadeiras combinações químicas, indissociáveis em seus componentes de origem, reuniriam às propriedades antitóxica dos lipóides a forte ação esterilizante dos fenóis, não só *in vitro*

como *in vivo*. Sua ação antiséptica foi experimentalmente verificada por F. ALIQUO na septicemia provocada pelo estafilococo piogeno dourado, por A. CARINI com o micrococo de BRUCE e por G. ANTINORI com o diplococo de FRAENKEL. Na clínica, PIAZZA, V. GUERCIO e BRUNO KRISS obtiveram resultados muito animadores nas infecções gripais, com localizações pulmonares e A. NOTO nas infecções puerperais.

FRANCO conseguiu experimentalmente efeito preventivo e curativo acentuados contra a toxina tetânica; as suas conclusões, entretanto, foram contestadas por PLINIO BARDELLI, porque os fenolípídes seriam destituídos de ação sobre a toxina tetânica *in vivo*. A despeito das críticas sugeridas pelos trabalhos de PIAZZA, forçoso é reconhecer-se que eles constituem uma contribuição muito importante para o adiantamento dos nossos conhecimentos sobre a ação terapêutica dos lipídes.

Levando mais longe as investigações sobre este assunto, alguns autores procuraram, ultimamente, as relações que poderiam existir entre os lipídes e os anticorpos e se os lipídes teriam a função de antígeno, por si mesmos ou associados aos albuminóides. Os trabalhos de KURT MEYER, de DINES e SCHOENHEIT, de THIELE e EMBLETON, de FURTH e ARONSON mostraram possibilidade de obterem-se anticorpos específicos em relação aos lipídes do *B. tuberculoso* e muito recentemente NEGRE e BOQUET fizeram, com resultados animadores, aplicação destes lipídes no tratamento da tuberculose. (O poder antigênico dos lipídes no tratamento da tuberculose.) O poder antigênico dos lipídes do *B. tífico* foi estudado por ZURUKZOGLU; o dos lipídes do *B. coli*, dos estafilococos, do *B. tífico* e do paratífico A e B por H. STACHNMEIER, SACHES, e seus colaboradores. KLOPSTOCK e WEIL, em mui recentes e importantes contribuições, elucidam o papel antigênico dos lipídes, mostrando a possibilidade de obter-se, no coelho, por injeções de uma mistura de sôrolecitina ou colessterina, um sôro permitindo pesquisar por meio das reações de fixação do complemento e de floculação até 1/100 de miligrama do lipíde correspondente, reação estritamente específica e mais sensível do que os métodos de análise química. DOER e HALLAUER assinalaram o aumento do poder antigênico de diversos antígenos normais, pelo contacto *in vitro* com os lipídes renais (eritrocitos, sôros heterólogos, bactérias, não esporuladas; resultados negativos com as bactérias esporuladas) e a possibilidade de se obterem anticorpos em relação à mistura de lipídes e contra as substâncias normalmente desprovidas de poder antigênico (auto-sôro, pepetona de WITTE). Segundo KIZO YAMAMOTO a adição de colessterina aos antígenos favoreceria a formação de anti-corpos.

KATE FRANKENTHAL, procurando a relação dos lipídes com os outros componentes do sôro sanguíneo, observou que no fracionamento de sôros de diversas origens pelo sulfato de amônio



ou pela electrodialise, os lipóides geralmente acompanham a fração glabulinica não tendo encontrado senão uma excepção em um sôro humano sifilitico.

Feito este ligeiro apanhado sôbre as pesquisas de outros autores, que bem demonstra o crescente interêsse que o estudo dos lipóides tem despertado no mundo científico, passaremos a tratar das nossas investigações sôbre o papel dos lipóides nos fenômenos de imunidade.

### ESTUDO EXPERIMENTAL DOS LIPÓIDES

*Definição e preparo.* — Quando tentamos definir o termo *lipóide*, nos encontramos em grande embaraço, não só pela falta de acôrdo entre a opinião dos vários autores, que se têm occupado do assunto sôbre o que se deve entender por lipóide, como pela dificuldade ainda maior de encontrar uma fórmula verbal, que convenha à definição precisa de substância tão variável e de propriedades tão diversas. Os químicos, tendo à frente ABDERHALDEN, não consideram geralmente, como lipóides, senão as gorduras fosforadas, os fosfátides, tendo por tipo a lecitina. Mas ao lado destes fosfátides, muitas vêzes com êles associadas, existe um grande número de substâncias, que se aproximam dêles, pelos caracteres comuns de solubilidade, acompanhando-os nos diferentes processos de extração. Umas são álcooles, com a coles-terina, outras são corpos mal definidos como o protagon, outras são os resultados da combinação de lipóides e de açúcares tais como as cerebrosidas, ou de lipóides e proteídeos como as leci-talbuminas. Os métodos de análise química, longos e delicados, não permitem senão estabelecer uma divisão geral dêstes corpos com individualização de mui poucos dentre êles. Mesmo os que têm sido mais estudados e caracterizados, como a lecitina, oferecem variações tão grandes que somos forçados a admitir variedades, conforme a origem como no caso dêste último lipóide, várias lecitinas com propriedades diferentes. Assim, com IVAR BANG e a maior parte dos biólogos, tomamos o termo lipóide na acepção mais larga, considerando, como tais, tôdas as substâncias extraídas dos lipóides orgânicos e dos órgãos, solúveis no álcool e no éter sulfúrico. Do ponto de vista prático, para ter-se sempre o mesmo produto, o que é essencial é empregar-se sempre a mesma matéria prima, usando-se sempre o mesmo método da extração. Assim, o mesmo órgão, com o processo de extração, dá sempre o mesmo lipóide, enquanto que os lipóides variam sensivelmente de uma para outro órgãos.

Os produtos obtidos pelos métodos ordinários são extremamente complexos e impuros, exigindo para sua purificação o emprêgo de uma série de dissoluções e evaporações, visando principalmente a eliminação de substâncias extranhas ou inativas.

## I

## PROPRIEDADES GERAIS DOS LIPÓIDES

Os lipóides existem em maior ou menor abundância em todos os tecidos do organismo. Nossas primeiras investigações se dirigiram naturalmente para os lipóides do meio sanguíneo, ou mais precisamente, do sêro normal. Pelo tratamento do sêro normal de boi pelo álcool e pelo éter extraímos os lipóides nêles contidos, e, sem tratar de purificá-los, fizemos as seguintes experiências preliminares e fundamentais, que nos guiaram em ulteriores investigações. Experimentamos sôbre a toxina diftérica, sôbre o veneno de cascavel (*crotalus terrificus*), dois tóxicos facilmente dosáveis e dinamizáveis, prestando-se, em consequência dessa circunstância admiravelmente aos ensaios que tínhamos em vista. Com a toxina diftérica deixamos, em contacto, por um prazo de 24 a 48 horas, *in vitro*, doses variáveis da toxina e do lipóide em ensaio, injetando em seguida as respectivas misturas em pombos. Verificamos, nestas circunstâncias, que 100 miligramas de lipóides neutralizavam nitidamente 100 mínimas mortais: que 200 miligramas daquela substância não impediam a ação local de 200 m. de toxina, impedindo, entretanto, a morte do animal; que doses maiores da mistura lipóide-toxina, guardada embora a mesma proporção, não impediam a morte dos animais em experiência, matando-os, tanto mais rapidamente quanto mais se ascendia na escala das misturas. Com o veneno de cascavel fizemos experiência análoga, deixando em contacto por 3 horas doses variáveis de veneno com a dose fixa de lipóide, que não excedeu a 20 miligramas, pelo fato das injeções serem feitas na veia de pombo. Verificamos assim 20 miligramas de lipóides neutralizam perfeitamente 5 milésimos de miligrama, dose essa equivalente a 5 mínimas mortais.

Com estas experiências iniciais estabelecemos, pois, de modo certo, a capacidade dos lipóides fixarem, em certas circunstâncias, tanto a toxina diftérica como o veneno crotálico, não obedecendo esta fixação a uma proporção definida, verificando-se, ao contrário, um ótimo de fixação, nas diferentes misturas.

Depois dêste primeiro ensaio com os lipóides extraídos do sêro normal de boi, repetimos com idênticos resultados as mesmas experiências com os lipóides extraídos de sêro normal de cavalo e de sêro normal de porco, sendo que o dêste último animal revelou-se um pouco menos ativo, em consequência de impurezas constituídas, principalmente por gorduras estranhas, nêles existentes em mais forte proporção.

*Aspecto dos lipóides do sêro.* — Os lipóides de sêro, depois de refinados, apresentam-se de consistência pastosa, de côr pardo-amarelada. São muito solúveis no éter sulfúrico quase insolúveis

na água com a qual formam suspensões muito finas; dão a reação da colessterina (GRIGAUULT-LIBERMANN) e da lecitina (molibdato de amônio); seu rendimento é fraco não excedendo a 3 gramas por litro.

*Lipóides extraídos dos órgãos e de outros produtos orgânicos.* — Estendemos nossa investigações aos lipóides hepáticos, cerebrais, biliares e do leite, extraídos pelo nosso processo, e a dois lipóides comerciais, a ovo-lecitina de MERCK e a colessterina de KAHLBAUM e de MERCK. Estas duas preparações foram utilizadas sem tratamento algum; os outros lipóides foram purificados segundo a mesma técnica tendo em vista a eliminação de gorduras inativas.

*Lipóides hepáticos.* — Os lipóides hepáticos, refinados de origens diversas (mamíferos ou ofídios) apresentam-se com o mesmo aspecto e com as mesmas propriedades, aproximando-se muito dos lipóides do sêro, de que diferem apenas por sua colocação mais escura. Dão com grande intensidade a reação da lecitina e contêm cerca de 5% de colessterina. Seu rendimento é geralmente elevado, de 100 a 300 gramas por fígado de boi.

*Lipóides cerebrais.* — Os lipóides cerebrais se apresentam sob o aspecto de uma pasta amarela, seca, muito solúvel no éter, pouco solúvel no álcool formando com água emulsões brancas muito finas. Contêm 33% de colessterina e forte proporção de lecitina.

*Lipóides biliares.* — Os lipóides biliares, depois da refinação, têm o aspecto de pasta viscosa amarelada, escurecendo com o tempo, de cheiro aromático; muito solúveis no álcool e no éter, emulsionam-se com dificuldade na água; muito ricos em colessterina, de que contêm 50%, sendo quase desprovidos de lecitina. Seu rendimento é muito fraco, variando de 400 a 500 miligramas por litro de bile (de boi).

*Tolerância dos animais de laboratório aos lipóides.* — Os lipóides refinados não possuem ação tóxica e os animais suportam, por injeção subcutânea e intramuscular, doses de muitas gramas desta substância sem apresentarem o mínimo acidente, quando não refinados determinam por vezes, no ponto de inoculação nodosidades, que se caseificam em seguida, apresentando o mesmo aspecto das que foram assinaladas por GAEHLINGER e TILMAN. As injeções endovenosas dos lipóides do sêro, do fígado e do cérebro são igualmente bem toleradas, com a condição de serem feitas lentamente e suficientemente diluídas; as injeções endovenosas dos lipóides biliares determinam quase sempre embolias mortais.

*Ação dos lipóides de origem hepática.* — A importância funcional do fígado, traduzindo-se pela repercussão das intoxicações e das infeções nesse órgão, repercussão acompanhada quase sempre de fenômenos de degeneração gordurosa, observada de modo particular e constante nos animais imunizados contra as peçonhas e contra as toxinas, nos conduziu a prestar uma particular atenção ao estudo dos lipóides. As primeiras experiências realizadas com os lipóides desta origem, extraídos pelo mesmo processo que utilizamos para obtenção dos lipóides do sêro, sem a necessária refinação, deram resultados medíocres, revelando-se muito menos ativos do que os do sêro. Com a eliminação, porém, das gorduras estranhas obtivemos um produto perfeitamente comparável, senão idêntico, ao do sêro normal tanto por seu aspecto físico-químico, como por suas propriedades antitóxicas. Esta identidade de ação confirmada por numerosas experiências nos autoriza a pensar que a quase totalidade dos lipóides, que se encontra em circulação, são de origem hepática e que, as múltiplas e importantes funções do fígado, deve-se acrescentar mais uma, a *função lipídica* de grande alcance na defesa do organismo contra as intoxicações e as infeções.

*Ação dos lipóides sobre as toxinas.* — Estudando a ação dos lipóides de origem hepática sobre diferentes toxinas e venenos, fizemos variar as condições experimentais, ensaiando a ação de contacto *in vitro*, a ação *preventiva* e a ação *curativa*. Cada toxina se comporta de modo característico, mas os fatos gerais são comuns a todos êles.

*Neutralização "in vitro".* — Estas experiências foram realizadas, deixando em contacto, durante certo tempo, quantidades variáveis de lipóides, toxina ou veneno, injectando-se em seguida essa mistura em animais sensíveis. Os lipóides, em contacto, com a toxina ou veneno, neutralizam sua ação tóxica; esta neutralização não é diretamente proporcional ao peso de lipóides, nem ao tempo de contacto. Assim um peso A de lipóides neutraliza, depois de uma hora de contacto, uma dose C de toxina e depois de 6 horas 2,8 C. Fixando-se o tempo de contacto, verifica-se que A de lipóides neutraliza C de toxina, mas que 3 A não neutralizam 3 C de toxina e sim 2 C; que 5 A de lipóides neutralizam apenas 2,6 C de toxina e que 12 A de lipóides apenas 5 C de toxina. Certas toxinas ou peçonhas são rapidamente neutralizadas em proporção relativamente elevada; outras necessitam um contacto mais prolongado; para todas em condições experimentais análogas, existe um peso ótimo de lipóides para cada toxina abaixo do qual a neutralização é muito menos acentuada, enquanto que quantidades muito mais fortes não determinam senão um pequeno aumento no grau de neutralização.

# Intermedina



Caso L. S., brasileira, branca, 19 anos.  
Exame geral e endócrino: nada de anormal.

Diagnóstico: Vitiligo.

Tratamento: aplicações intradérmicas de  
INTERMEDINA "ENDOCHIMICA"

○ mesmo caso, alguns meses após o tratamento.

Vê-se a repigmentação perfeitamente normal da pele, não havendo zonas de hiperpigmentose.





SOLUÇÃO INJETÁVEL DE  
**INTERMEDINA - ENDOCHIMICA**

BIOLOGICAMENTE ESTANDARTIZADA

Tratamento do Vitiligo e outras Hipocromias cutâneas  
oriundas de uma hipofunção hipofisária.

Injecções intracutâneas, subcutâneas e por meio de ionisação.

Caixas com 10 ampôlas de 1 cm<sup>3</sup>

Venda sob receita médica.

**IND. FARM. ENDOCHIMICA S. A.**  
SÃO PAULO

*Ação preventiva e curativa.* — Injetados separadamente algum tempo antes da toxina ou peçonha, têm os lipóides uma ação preventiva extremamente fraca e fugaz, difícil de evidenciar-se nos animais de laboratório. Traduz-se geralmente esta ação pela sobrevivência dos animais tratados sobre os testemunhos (toxina diftérica; com o veneno crotálico, fácil de dinamizar-se, consegue-se proteger o pombo contra a injeção posterior de duas ou três mínimas mortais.

Esta ação protetora se enfraquece rápida e progressivamente à medida que se aumenta o intervalo entre a injeção endovenosa dos lipóides e a injeção intramuscular da peçonha, sendo mais acentuada com o intervalo de uma hora; com o intervalo de 3 horas o animal apresenta sintomas, mas se restabelece; com o intervalo de 6 horas apresenta apenas sobrevivência sobre o testemunho.

A injeção de lipóides feita alguns minutos depois da de veneno crotálico pode salvar o animal com intervalo maior, porém, nenhuma influência exerce sobre a marcha do envenenamento.

Parece, pois, que injetados separadamente lipóides, toxinas ou venenos, aqueles só atuam sobre estes, por um fenômeno de contacto e fixação e é, por isso, que esta ação diminui e se extingue gradualmente com o desaparecimento dos lipóides da circulação.

*Ação modificadora dos lipóides.* — Quando as misturam, em certas condições, lipóides a toxinas ou a venenos, deixando-os em contacto por um tempo longo, desde algumas semanas até alguns meses, observa-se um fenômeno que se diferencia do de simples fixação e que se traduz pela conservação do valor imunizante. Esta ação modificadora dos lipóides não pode ser confundida com a simples ação fixadora de que tratamos anteriormente, porque atua em circunstâncias um tanto diferentes e dentro de condições especiais. Na simples fixação, os lipóides têm um ponto ótimo de saturação pelas toxinas ou venenos, além do qual não se observa mais fixação, por mais que se prolongue o tempo de contacto. Pela ação modificadora, uma quantidade relativamente insignificante de lipóides, vai atenuando lenta e progressivamente a substância tóxica até transformá-la completamente em toxóide. A ação modificadora só se exerce na ausência da água e em condições favoráveis de temperatura e se traduz finalmente pela formação de um produto de propriedades diferentes dos elementos que entram em sua composição. Assim é que os lipóides muito solúveis no éter, depois de combinados com as substâncias tóxicas, pela ação modificadora daqueles sobre estas, perdem por completo aquela propriedade.

Um outro fato, que nos leva a estabelecer a distinção entre a ação fixadora e modificadora, é que certos lipóides de acentuada ação fixadora não possuem, entretanto, propriedade alguma modificadora.

*Ação sobre as bactérias.* — Na literatura pouco numerosos são os trabalhos que tratam deste assunto, limitando-se pela maior parte ao registro da ação lítica dos lipóides sobre certos germes, como o gonococo, o meningococo, o estafilococo e o b. tífico. Há, entretanto, um trabalho de SEGALÉ, publicado no "Patologica" (volume II - 1910), que merece especial menção pelos resultados, a que chegou aquêlê experimentador, que concluiu pela ação bactericida dos lipóides sobre a bactericida carbunculosa. Pela leitura do artigo de SEGALÉ, não se pôde aceitar sem restrições, as suas conclusões, quando afirma que os próprios esporos tenham sido destruídos pela ação dos lipóides, pois basea-se, principalmente, no fato de não ter conseguido culturas em gelose, depois de contacto da cultura com os lipóides e de não ter obtido a morte dos animais inoculados com a cultura assim tratada. Ora, tanto um como outro fato pode ser observado, com a conservação da vitalidade dos esporos, conforme tivemos ocasião de verificar.

No estudo da ação dos lipóides sobre o *B. anthracis*, verificámos que ela não destrói a vitalidade dos esporos; modifica simplesmente a virulência das respectivas culturas, conservando o seu poder antigênico. Esta modificação da bactericida carbunculosa é muito mais difícil de obter-se do que a das toxinas e venenos, dependendo das condições em que devem ser tratadas as culturas e ao maior tempo de contacto.

Os resultados, que obtivemos com o *B. anthracis*, desaparecimento da virulência, conservação das propriedades antigênicas e transmissão hereditária destas propriedades, estabelecem grande analogia entre êles e os obtidos por CALMETTE e seus colaboradores com o bacilo tuberculoso, cultivado no meio biliado; é bem possível que a atenuação da vacina BCG seja devida à ação lenta dos lipóides biliares. Infelizmente as experiências que empreendemos no sentido de verificar esta hipótese, e de estudar a ação modificadora dos lipóides sobre outros germes, não nos autorizam por enquanto, a tirar conclusões definitivas sobre êste assunto.

*Ação de outros lipóides.* — Além dos lipóides do fígado e do sôro normal, estudámos, como ficou dito anteriormente, a ação dos lipóides cerebrais, a dos lipóides biliares, a dos lipóides do leite, a ôvo-lecitina de MERCK, a colescterina de MERCK e de KAHLBAUM.

A seção fixadora dos lipóides cerebrais sobre a toxina tetânica é igual à dos lipóides hepáticos, mas é mui fraca ou quase nula sobre os venenos ofídicos. A ação modificadora destes lipóides em se revelado igualmente nula sobre as toxinas em que a temos ensaiado, não tendo conseguido com êles as vacinas obtidas com os de origem hepática.

Os lipóides biliares têm uma ação fixadora muito mais enérgica do que os lipóides de fígado e de sêro, tanto sôbre as toxinas como sôbre os venenos. Verificamos atualmente sua ação modificadora.

Os lipóides do leite revelaram-se completamente inativos.

A ôvo-lectina de MERCK possui um poder fixador mais elevado do que os lipóides hepáticos, tanto sôbre as toxinas como sôbre os venenos; a sua ação modificadora é extremamente fraca e sempre incompleta.

A colestérina pura de MERCK ou de KAHLBAUM foi ensaiada apenas com relação à sua ação modificadora, aliás sem resultados apreciáveis. Quanto ao seu valor fixador uma suspensão homogênea.

*Valor dos lipóides em terapêutica e em imunologia.* — A transformação das toxinas microbianas e dos venenos em substâncias completamente atóxicas, bem como a atenuação da virulência das bactérias, sob a influência modificadora dos lipóides, com a conservação do valor imunizante tanto das substâncias tóxicas como dos germes atenuados, estabelece em base segura a importância dos lipóides tanto em terapêutica como em imunologia.

Por esta ação modificadora dos lipóides conseguem-se vacinas de alto valor imunizante, permitindo com uma, duas ou mais injeções proteger os animais contra doses elevadas das toxinas ou venenos correspondentes e contra a infecção carbunculosa. As condições que presidem essa formação de vacinas, assim como as propriedades destas, são particulares a cada substância antigênica. Algumas delas se obtêm com grande facilidade; outras exigem um tempo assaz longo para sua elaboração. Algumas podem com uma só injeção, proteger contra fortes doses da substância tóxica correspondente, enquanto que outras exigem duas ou mais injeções para consecução do mesmo efeito. As diferentes espécies animais não reagem de modo uniforme à ação das diferentes vacinas. Assim, o cão, igualmente sensível aos venenos crotálico e botrópico, imuniza-se com muito mais facilidade com a vacina crotálica do que com a vacina botrópica, ao passo que o contrário, se observa com o coelho. Há sempre uma relação direta entre a quantidade de vacina recebida e a solidez e duração da imunidade adquirida. A imunidade necessita, para se estabelecer, de um prazo mais ou menos longo, segundo as espécies de vacina e de animais sôbre os quais se ensaia. De um modo geral, pode-se, entretanto, estabelecer, como prazo médio, para aquisição de imunidade sólida, duas a três semanas depois da última aplicação da vacina. Nossas experiências não nos autorizam por enquanto, fixar a duração da imunidade, duração esta que provavelmente será variável com as espécies animais. Podemos, entretanto, afirmar que animais imunizados contra os

venenos ofídicos e a toxina diftérica têm conservado o mesmo grau de imunidade durante o período de seis meses. Continuamos nossas verificações no intuito de fixar o limite de duração dessa imunidade. Quando a quantidade de vacina é fraca, igualmente fraco é o grau de imunidade, que se atenua sensivelmente ao fim do segundo mês.

As vacinas lipoidicas oferecem, ainda, um grande interesse para a imunização, rápida e sem perigo, dos animais produtores de sôros terapêuticos. Com o emprêgo das vacinas ofídicas é possível obter-se sôros ativos em menos de dois meses, enquanto que pelos métodos em uso não se obtém sôro em menos de 4 meses. As propriedades imunizantes destas vacinas são muito estáveis, não sofrendo alteração alguma durante um ano de permanência, sob a ação da luz e na temperatura do laboratório. Os lipóides extraídos dos sôros antitóxicos não são mais ativos do que os do sôro normal; a riqueza lipóidica do sôro dos animais imunizados é cerca de  $\frac{1}{4}$  a  $\frac{1}{2}$  superior à do sôro normal, mostrando ainda este fato o valor dos lipóides na defesa do organismo.

## II

### VACCINAS LIPÓIDICAS

*Vacina crotálica.* — Como foi dito anteriormente, os lipóides de origem hepática e os do sôro normal fixam de modo sensível o veneno crotálico, por contacto *invitro*; sua ação prolongando-se em condições especiais e favoráveis modifica progressivamente o veneno até transformá-lo em um produto atóxico, dotado, entretanto, de valor imunizante muito elevado. Com uma só injeção da vacina assim preparada consegue-se proteger, seguramente, o coelho, contra a injeção de  $\frac{1}{2}$  gôta de veneno fresco de cascavel, dose essa capaz de matar sete coelhos, e de modo incompleto, contra uma gôta do mesmo veneno, restabelecendo-se geralmente os animais, depois de haverem apresentado sintomas munto acusados. Todas as espécies de animais são facilmente imunizadas com o emprêgo desta vacina. Conseguimos vacinar o cão, o carneiro, o cavalo, o burro, o coelho e o cobaio. Depois de três injeções, o sôro do carneiro neutraliza 0,1 de miligramma de veneno crotálico por c. c., dose essa igual a 100 mínimas mortais, resistindo o carneiro assim imunizado à injeção de 3 gôtas de veneno fresco. Temos empregado, com êxito completo, a vacina crotálica para imunizar os animais produtores de sôros anti-crotálico, quer usando exclusivamente a vacina, quer usando primeiro a vacina e depois o veneno puro. Com um e outro modo de proceder conseguimos sôros ativos dentro de 4 a 6 semanas. Por aplicações repêtidas da vacina sobre a pele escarificada, conseguimos conferir imunidade sólida ao coelho e ao cão.



*Vacina botrópica*, preparada com o veneno de "*Lachesis lanceolatus*". — O veneno de *Lachesis lanceolatus*, como todos os venenos do mesmo gênero, difere essencialmente do de *Crotalus terrificus*; determina a morte rápida dos pequenos animais, mesmo com doses vizinhas da mínima mortal, por coagulação intravascular. Os animais mais volumosos, a menos que se empregue a via venosa, sucumbem com sobrevivência de algumas horas, em uma segunda fase, por hemorragias generalizadas, provocadas pela incoagulabilidade do sangue, consecutiva à ação proteolítica intensa d'êste veneno. A fixação d'êste veneno pelos lipóides é menos acentuada do que a do veneno crotálico. As coagulinas fixando-se com mais dificuldade, um prazo mínimo de seis horas é necessário para neutralizar duas mínimas mortais, por via venosa, para o pombo; mas mesmas condições, uma mínima mortal, por via intramuscular, não é completamente neutralizada, sucumbindo o animal com alguma sobrevivência sobre o testemunho. As doses relativamente elevadas de veneno, necessárias para determinar a morte, explicam esta diferença, e se, ao invés de considerar-se a mínima mortal, tiver-se em vista o pêso bruto do veneno neutralizado, verifica-se que, sob êste aspecto, o fenômeno com os dois venenos, crotálico e botrópico, tem uma intensidade de ação comparável.

A transformação do veneno botrópico em vacina é duas ou três vêzes mais rápida do que a do veneno crotálico. A ação imunizante desta vacina é muito enérgica para o coelho e o cobaio; uma só injeção protege o coelho depois de muitas semanas contra uma gôta de veneno puro, e com duas injeções consegue-se proteger contra duas gôtas de veneno puro. Em todos os animais em experiência verifica-se que a ação necrosante local é muito atenuada, mas não completamente abolida.

O carneiro, o cavalo e o cão se imunizam com certa dificuldade, exigindo maior número de injeções e um certo prazo, não inferior a um mês, para que se estabeleça de modo seguro, a imunidade. Com o emprêgo da vacina botrópica, conseguimos igualmente, dentro de algumas semanas, preparar cavalos para o fornecimento do sôro antibotrópico suficientemente ativo.

*Vacina preparada com o veneno de "Vipera Russellii" (Daboia)*. — Dispondo de uma certa quantidade d'êste veneno, julgamos de interêsse verificar, sobre o mesmo, a ação dos lipóides, porque representa êle tipo diferente do das nossas serpentes, podendo os resultados obtidos serem logicamente aplicados à peçonha das outras víboras. Um contacto de seis horas é necessário para neutralizar duas mínimas mortais, por via venosa, no pombo; uma mínima mortal, por via intramuscular, é neutralizada pelo contacto de uma hora. A transformação do veneno de *Daboia* em vacina se faz com a mesma facilidade do veneno botró

pico. A imunidade conferida por essa vacina é igualmente sólida e fácil de obter-se.

*Vacina preparada com o veneno de "Naja tripudians".* — O estudo do veneno de *Naja*, do ponto de vista da ação dos lipóides, é particularmente interessante. Em primeiro lugar, por tratar-se de representante de grupo muito afastado dos que temos estudado até aqui, o grupo de *Colubridæ* proteroglifas; depois, por terem sido assinaladas as propriedades ativantes da lecitina, sobre a ação hemolítica desse veneno — formação de Kobra-lecitide de SACHS e KYES — ao lado da ação contrária ou antagonista da colesterina. Contendo os lipóides hepáticos, além de outros elementos, uma notável proporção destas duas substâncias, poderiam agir num ou noutro sentido, sobre as propriedades hemolíticas deste veneno, repercutindo esta ação sobre a toxicidade. Para termos um idéia da ação provavelmente complexa dos lipóides hepáticos sobre esse veneno, estudámo-los conjuntamente com a ação da lecitina de MERCK e com os lipóides biliares (em substituição à colestrina difícil de manejar) riquíssimos em colesterina e sem lecitina, a julgar pela ausência da reação.

As primeiras experiências do poder fixador sobre este veneno foram feitas no pombo. Tanto por via venosa, como por via intramuscular, os lipóides hepáticos, nas doses que habitualmente neutralizam os outros venenos estudados anteriormente, exerciam, ao contrário, notável ação ativante sobre o veneno de *Naja*, sucumbindo os animais, com doses inferiores à mínima mortal. Esta ação ativante revelou-se, quase, tão energica, como a da ovo-lecitina de MERCK. Os lipóides biliares, pelo contrário, neutralizaram, depois de uma hora de contacto, uma mínima mortal por via venosa. A fim de verificar a ação de doses muito maiores de lipóides, retomamos estas experiências no coelho, tendo observado que, em doses muito elevadas, os lipóides hepáticos neutralizam a ação tóxica de veneno de *Naja*, enquanto que, em doses fracas, ativam esta ação. Existe uma dose ativante máxima, acima a qual esta ação se enfraquece progressivamente até predominar a ação neutralizante. Prosseguimos ainda nas experiências tendentes a obter neutralização completa para verificarmos em seguida as propriedades vacinantes deste veneno modificado.

*Vacinas aracnidas.* — Estudamos a ação dos lipóides hepáticos sobre os venenos de duas espécies de aranha: o da *Lycosa raptoria*, de ação necrosante local, e o da *Ctenus nigriventer*, de ação neurotóxica, assim como, sobre o veneno do escorpião, *Tytilus bahiensis*. Dada a dificuldade de se obterem grandes quantidades destes venenos, limitamo-nos a estudar a modificação dos mesmos sob a influência dos lipóides e a respectiva transfor-

mação em vacina. O veneno de *Lycosa raptoria*, ao contrário do que se observa com alguns venenos ofídicos necrosantes, é fácil e rapidamente atenuado pela ação dos lipóides, não determinando mais o efeito local característico sobre o derma. Os venenos de *Stenus* e o de *Tylius* são modificados um pouco mais lentamente. O poder antigênico destes três venenos conserva-se integralmente, tendo nos permitido, com o emprêgo das respectivas vacinas, encurtar notavelmente a duração da imunização dos animais produtores dos sôros antiaracnídicos. A vacina licôsica, principalmente, presta grandes serviços, permitindo injetar em pouco tempo, fortes doses de venenos, sem o perigo de ulcerações, difíceis de evitar, quando se emprega o veneno puro e que retardam a imunização.

*Veneno do "Bufo marinus".* — Ao contrário o que se dá com todos os venenos até aqui estudados, os lipóides nenhuma influência exercem sobre o veneno de sapo (*Bufo marinus*), cujas propriedades tóxicas nem são ativadas, nem atenuadas, confirmando as profundas diferenças já assinaladas entre esse veneno e os de serpente e de aracnídeos. As serpentes, que recebem por via gástrica uma mínima mortal deste veneno de mistura e contacto prolongado com forte dose de lipóides, sucumbem ao mesmo tempo que as testemunhas, ou com insignificante sobrevivência atribuível à absorção mais lenta do veneno.

*Vacina diftérica.* — O poder fixador dos lipóides sobre a toxina diftérica é elevado e cresce rapidamente com o tempo. Existe uma dose ótima de lipóides capaz de fixar, em um tempo dado, um certo número de mínimas mortais desta toxina. Esta neutralização é muito menos acusada, com quantidade mais fraca de lipóides, enquanto que com dose um pouco superior não se consegue aumento da ação fixadora. Fato, porém, paradoxal é o que se observa, quando se exagera a proporção de lipóides em relação à toxina, pois em tais circunstâncias dá-se uma diminuição do poder fixador. Não observamos a ativação da toxina diftérica pelos lipóides, assinalada por alguns autores — LAROCHE e GRIGAUT, de WAELE, DOLD e UNGERMANN. A ação preventiva dos lipóides contra esta toxina, por injeção subcutânea no cobaio, e endovenosa no pombo, é fraca, não se traduzindo senão por maior ou menor sobrevivência dos animais. A transformação é incompleta ou defeituosa, os animais que a recebem, não apresentam os sintomas habituais, mas caquetizam-se e sucumbem dentro de 15 a 30 dias depois da vacinação; quando, ao contrário, a vacina está preparada é perfeitamente tolerada, bastando duas ou três injeções para proteger o cobaio durante muitos meses contra doses muitas vezes mortais de toxina.

*Vacina tetânica.* — A ação dos lipóides sobre a toxina tetânica apresenta particular interesse, em consequência dos numerosos trabalhos suscitados pela experiência clássica de WASSERMANN e TAKAKI, interpretada pela maioria dos autores, entre os quais, convem notar LANDSTEINER, LOEWE, N. TAKAKI, por uma ação fixadora dos lipóides cerebrais sobre a toxina tetânica. MARIE e TIFFENAU LAROCHE e GRIGAUT pensam que os proteídeos cerebrais desempenham o principal papel nesta reação.

Estes trabalhos nos levaram a estudar comparativamente a ação dos lipóides hepáticos e cerebrais sobre a toxina tetânica. Os lipóides possuem sobre a toxina tetânica, ação fixadora mais fraca do que sobre a toxina diftérica, não neutralizando, depois do contacto de muitas horas, senão uma ou duas mínimas mortais para o cobaio. Do mesmo modo que para a toxina diftérica existe uma proporção ótima de lipóide capaz de neutralizar, em tempo determinado, uma dose máxima de toxina. Proporções inferiores ou superiores de lipóides, mostram-se menos ativas. Os lipóides do cérebro nos têm fornecido resultado sensivelmente idênticos aos do fígado.

Temos conseguido a transformação rápida da toxina tetânica em vacina faltando-nos ainda a prova do poder antigênico desta vacina.

*Vacina disentérica.* — A ação dos lipóides sobre a toxina disentérica (SHIGA) é muito mais lenta do que sobre as toxinas precedentemente estudadas. A ação fixadora é pouco acentuada; a modificação da toxina se faz, de modo seguro e completo, exigindo apenas um contacto assaz prolongado nunca inferior a quatro meses.

As propriedades imunizantes desta vacina são muito energéticas; uma só injeção protege o coelho contra doses muitas vezes mortais de toxina, matando os animais testemunhos em 24 horas. A imunidade se estabelece 15 dias depois da injeção da vacina. Há, como para todas as vacinas, estreita relação entre a quantidade de vacina injetada e a solidez e duração da imunidade adquirida.

*Vacina carbunculosa.* — Os lipóides hepáticos não possuem poder algum bactericida sobre o *B. anthracis*. Depois de um contacto muito prolongado os germes conservam todas as propriedades culturais, desenvolvendo-se, em abundância, quando são semeados de novo. Se a vitalidade da bactericida é conservada, sua virulência passa, pelo contrário, por modificação profunda, atenuando-se progressivamente até desaparecer depois de um prazo mais ou menos longo. Animais extremamente sensíveis, como o cobaio, podem receber doses consideráveis, sem apresen-

tar sinais de infecção. Esta atenuação de virulência, fixada pelos esporos, se reproduz nas culturas ulteriores.

A injeção duas ou três vezes repetida de *B. anthracis*, avirulentos pelo contacto prolongado dos lipóides, protege o coelho contra a inoculação de cultura muito virulenta.

A duração da imunidade e a quantidade de vacina necessária para proteger animais de porte maior não foram ainda determinadas; os resultados, porém obtidos, demonstram que os lipóides agem sobre a bactericida carbunculosa, do mesmo modo que sobre as toxinas, permitindo obter, pelo mesmo método, uma vacina bastante ativa.

Com a vacina, assim preparada, conseguimos imunizar, por escarificações, coelhos.

### CONCLUSÕES

Resumindo tudo quanto ficou dito anteriormente, baseados em abundante documentação experimental que será publicada oportunamente, podemos concluir:

1.º — Que tanto os lipóides do sêro normal como os extraídos do fígado, depois de purificados, têm as mesmas propriedades e agem do mesmo modo sobre as toxinas microbianas, as peçonhas e as bactérias, fixando e modificando as primeiras, atenuando a virulência das últimas.

2.º — Que a identidade de ação dos lipóides circulantes e dos de origem hepática assinala uma importante função do fígado na defesa do organismo contra as intoxicações e infecções, por meio de sua produção de lipóides.

3.º — Que na ação dos lipóides sobre as toxinas e peçonhas há a distinguir duas fases: a da *fixação* em que estas substâncias são fixadas por aquêles, e a da *modificação* em que os lipóides as transformam completamente em produtos atóxicos dotados de propriedades imunizantes.

4.º — Que essa ação modificadora dos lipóides permite estabelecer um método geral de preparo de vacina, de origem tóxica, extremamente fecundo na prática.

5.º — Que a ação dos lipóides sobre a bactericida carbunculosa, modificando-lhe profundamente a virulência, permite igualmente preparar uma vacina contra êsse germe e autoriza estender o mesmo preparo de outras vacinas microbianas.

*Complete suas refeições, comendo também legumes, verduras, frutas, ovos e leite — SNES.*



# EXCERPTA MÉDICA

Revista internacional de resumos dos últimos trabalhos publicados na literatura médica mundial.

Publica mensalmente um volume de cada uma das seguintes especialidades:

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| I — Anatomia, Embriologia e Histologia     | VIII — Neurologia e Psiquiatria    |
| II — Fisiologia, Bioquímica e Farmacologia | IX — Cirurgia                      |
| III — Endocrinologia                       | X — Obstetricia e Ginecologia      |
| IV — Microbiologia e Higiene               | XI — Oto-rino-laringologia         |
| V — Patologia geral e Anatomia Patológica  | XII — Oftalmologia                 |
| VI — Medicina geral                        | XIII — Dermatologia e Venereologia |
| VII — Pediatria                            | XIV — Radiolôgia                   |
|  | XV — Tuberculose.                  |

Pedidos de assinatura para 111, Kalverstaat — Amsterdam C. — Holanda.

TRATAMENTO ELETIVO DOS ECZEMAS  
E DAS FORMAS EXSUDATIVAS E PRURIGINOSAS DAS MOLÉSTIAS CUTÂNEAS

USO ENDOVENOSO

# ECZEMIL

## INJETÁVEL

Uma ampôla em dias alternados, **(DESSENSIBILIZANTE)** até uma ampôla nas 24 horas.

**LABORATÓRIO "LUIZ PEREIRA BARRETTO"**

**ARNALDO LOPES**  
RUA ALVES GUIMARÃES, 630 — SÃO PAULO  
Indústria Brasileira

## Imunização por via intradérmica e por via subcutânea pelo sôro antictenus. Método de dosagem e primeira aplicação no homem \*

*Drs. Vital Brazil e J. Vellard*

Em notas precedentes dividimos os venenos de aranhas em dois tipos principais. Um, a que se subordina o da *Lycosa raptoria*, de ação geral quase nula, provoca vastas necroses locais; outro, a que pertencem os venenos de *Ctenus ferus*, *Ctenus nigreventer* e *Trechona venosa*, age quase que exclusivamente sobre o sistema nervoso, podendo determinar acidentes extremamente graves e mesmo a morte no homem adulto.

Dada a abundância da *Lycosa raptoria* e da *Ctenus nigreventer* em S. Paulo e nos seus arredores, bem como em várias localidades do interior do Estado, e conhecida a frequência relativa de acidentes atribuíveis a estas espécies, alguns dos quais foram observados em Butantã, propusemo-nos a preparar contra o veneno destas duas aranhas sôros específicos que permitissem tratar, com sucesso, acidentes nos quais todos os outros socorros terapêuticos são ineficazes.

### SÔRO ANTILICÓSICO

Numa primeira comunicação expusemos o resultado de pesquisas concernentes a obtenção de sôro ativo contra o veneno de *Lycosa raptoria*. Conseguimos, por injeções subcutâneas e quotidianas de doses de veneno, muito fracas inicialmente e depois progressivamente crescentes, obter, no carneiro, sôro muito ativo, capaz, tanto nos animais de laboratório como em caso de acidente no homem, de evitar a reação local intensa e a necrose consecutiva, determinada por esta espécie.

Demostramos igualmente que o veneno de *Lycosa* é principalmente ativo por via intradérmica e que, em consequência das dimensões exíguas dos ferrões inoculadores e a rapidez da picada, a inoculação, em condições naturais, se faz exclusivamente por essa via. Retomando mais minuciosamente o estudo dêste

\* Trabalho feito em colaboração com o dr. J. Vellard.

veneno, fomos conduzidos a indagar se não seria possível obter mais rapidamente um grau de imunização mais elevado e, conseqüentemente, um sôro de dosagem superior. Inspirando-nos nos fatos de imunização local, tão bem estudados por Beresdka e outros experimentadores, fomos levados a examinar se, levando o antígeno diretamente ao derma, órgão sensível, a imunidade se estabeleceria mais facilmente e se esta imunidade se traduziria pela formação mais intensa de anticorpos.

*Imunização por via intradérmica.* — Uma primeira experiência tentada, neste sentido, em uma série de coelhos recebendo doses progressivas de veneno, uns por via intradérmica, outros por via subcutânea, não deu resultado satisfatório, em consequência da grande sensibilidade deste animal. Depois de várias semanas de injeções quotidianas (de 15 de abril a 16 de maio), quando cada injeção não atingia ainda senão a 2,5 miligramas em 1 cc. de sôro fisiológico, observaram-se em todos os coelhos tratados por via intradérmica escaras mais ou menos estensas. Dois coelhos recebendo veneno, um por esta via e outro por via subcutânea, morreram com sintomas de paralisia, sem que a causa da sua morte fôsse bem restabelecida.

Diante desta dificuldade, resolvemos realizar essa experiência no carneiro, animal que já nos havia servido para imunização contra este veneno. Tomamos dois animais, sensivelmente do mesmo pêso, adultos, marcados com as letras C e D, e que não haviam sido ainda utilizados no serviço de imunização. O carneiro C devia receber injeções de veneno por via intradérmica, alternativamente na face superior de cada uma das orelhas. O carneiro D, servindo de testemunha, devia receber as mesmas doses que o primeiro, no tecido celular subcutâneo da espádua. A fim de igualar as condições da experiência, o volume de cada injeção foi ficado em 1 centímetro cúbico.

Em consequência da ação local intensa, tivemos de proceder cautelosamente na progressão das primeiras doses, baseando-nos principalmente na intensidade desta mesma reação no primeiro carneiro. A face superior da orelha permite apreciar claramente esta reação, em ordem a evitar todo o acidente necrótico, se se tem o cuidado de não passar a uma dose mais forte, senão quando uma dose inferior não provoca mais reação importante.

Esta experiência durou de 4 de junio a 6 de agosto; a injeção inicial foi de 1 miligrama e a última de 21 miligramas. As injeções eram quotidianas; no começo a reação foi muito viva no carneiro imunizado por via intradérmica, reação caracterizada por edema mais ou menos persistente, — o que nos obrigou a repetir as primeiras doses até que fôssem perfeitamente toleradas; depois a imunização progrediu mais rapidamente e doses mais elevadas foram suportadas sem grandes reações locais.

O carneiro D, imunizado por via subcutânea, apresentou algumas vezes, no comêço, ligeiro edema desaparecendo em 24 horas.

O pêso não sofreu modificação alguma nos dois animais; a temperatura foi constantemente mais elevada no carneiro C, de 2 a 4 décimos, principalmente a partir do segundo mês de imunização, denotando assim reação geral mais viva.

*Resultado.* — A 7 de agôsto, seis dias depois da última injeção de 21 miligramas, dosamos o sôro dos dois carneiros, visando a comparação do seu poder antinecrosante. O método de dosagem empregado foi o que descrevemos em nota precedente.

Injeção de 5 miligramas do veneno de *Lycosa* em 1 cc. de sôro fisiológico, no derma da orelha de um coelho e simultaneamente na veia a diluição conveniente do sôro a dosar. Os resultados mostraram claramente poder antinecrosante muito mais elevado no sôro do carneiro imunizado por via intradérmica.

#### SÔRO DO CARNEIRO C, IMUNIZADO POR VIA INTRADÉRMICA

Coelho 61, recebendo o veneno e 1 cc. do sôro, apresentou apenas ligeiro edema da orelha no ponto de inoculação do veneno. Coelho 22, tratado pelo veneno e por 1 cc. de diluição do sôro ao décimo, apresentou no fim de 24 horas pequenas placas de necrose de 3 milímetros de diâmetro.

#### SÔRO DO CARNEIRO D, IMUNIZADO POR VIA INTRADÉRMICA

Coelho 12, tratado pelo veneno, mais 1 cc. do sôro apresentou, no fim de 24 horas, larga placa de necrose de 3 a 4 milímetros de diâmetro. Coelho 74, tratado por veneno, mais 1 cc. da diluição ao décimo do sôro, apresentou no fim de 24 horas larga placa de necrose de 1 centímetro de diâmetro.

O sôro do carneiro C dosava, pois, dez vezes mais do que o sôro do carneiro D, estabelecendo, assim, a superioridade do método de imunização por via intradérmica contra o veneno de *Lycosa raptoria* e, possivelmente, contra todos os venenos de ação local predominante.

#### SÔRO ANTIAC TENUS

Em nota anterior sôbre o veneno das aranhas, indicamos as propriedades características do veneno de *Ctenus nigreventer*: exclusivamente neurotóxico, completamente destituído de ação local, determinando nos animais de laboratório violentas convul-

sões tônicas, seguidas de morte por paralisia. É espécie muito comum em S. Paulo e seus arredores, sendo encontrada nos mais diversos lugares: nas casas velhas, debaixo das pedras, no ôco das árvores, nos buracos do solo, nos cupins, e debaixo da herva nas culturas de certas gramíneas, etc. É extremamente agressiva, procurando picar logo que é tocada. No espaço de seis meses tivemos ocasião de observar acidentes determinados por esta espécie, ocorridos em Butantã. No primeiro caso, tratava-se de uma mulher picada na face inferior do dedo grande do pé, no momento em que se calçava, encontrando-se a *Ctenus* oculta dentro do sapato; a pele muito dura neste lugar, tratando-se principalmente de uma operária, impediu que os ferrões penetrassem bem no derma, de modo que o marido da vítima pôde observar uma gôta de veneno na superfície da pele da região picada. Em consequência da pequena dose de veneno inoculado, êste caso foi muito benigno, tendo-se notado dores intensas e ligeira inchação, sintomas êstes que desapareceram no fim de algumas horas. A aranha determinadora dêstes acidente foi capturada e identificada como *Ctenus nigreventer*. O segundo caso, de que nos ocuparemos mais adiante, ocorrido em homem adulto, foi, ao contrário, dos mais graves, acompanhado de sintomas dos mais alarmantes, fazendo temer terminação fatal dentro de poucas horas.

Se os acidentes determinados por esta espécie não são mais freqüentes, é preciso, sem dúvida alguma, atribuir isto à proteção que oferecem as vestes, o calçado e a espessura da pele em certas regiões do corpo dos trabalhadores, que não permitem a penetração dos ferrões ou o permitem de modo incompleto, como aconteceu no caso que referimos, determinando acidente extremamente benigno. Isto, porém, não quer dizer que, em condições favoráveis, os acidentes não possam ser extremamente graves, como no segundo caso de nossa observação.

#### IMUNIZAÇÃO CONTRA O VENENO DE “CTENUS NIGREVENTER”

A observação de acidentes determinados por esta espécie, bem como a energia de ação do seu veneno, plenamente verificada pela experiência em animais de laboratório, nos conduziram ao preparo de um sôro ativo contra êste veneno.

Como animal produtor de sôro, tomamos o carneiro B, que nos havia servido para uma primeira imunização contra o veneno da *Lycosa raptor*.

A 28 de março êste carneiro recebia a última injeção de veneno de *Lycosa*, sendo sangrado a 4 de abril para a obtenção de



sôro antilicósico, — sôro êste que dosou 250 unidades necrosantes por centímetro cúbico. Devendo começar a imunização deste animal contra o veneno de *Ctenus*, procuramos verificar se o seu sôro, muito ativo contra o veneno de *Lycosa raptoria*, possuía alguma ação contra o veneno de *Ctenus nigreventer*, chegando ao resultado de que, mesmo por mistura (in vitro) na dose de 1 cc. de sôro para uma mínima mortal de veneno, a morte do cobaio era impedida com dificuldade.

A 6 de abril êste carneiro começou a ser imunizado contra o veneno de *Ctenus*; nos primeiros tempos, empregamos como antígeno uma solução de veneno na água de cal, envelhecida, desde algum tempo já atenuada. Mais tarde a imunização foi continuada com veneno dessecado na estufa e dissolvido, no momento de ser empregado, em sôro fisiológico. O método empregado foi o de que nos servimos habitualmente para a imunização contra veneno: dose inicial extremamente fraca, crescendo diariamente segundo uma progressão aritmética e, de uma semana para outra, segundo uma progressão geométrica. Nesta primeira imunização as injeções eram feitas no tecido celular subcutâneo da espádua. A dose inicial foi de 0,06 de glândula de solução envelhecida, pouco tóxica, correspondendo aproximadamente a 0,1 de miligramas de veneno sêco; a última injeção, a 26 de junho, de 75 miligramas de veneno sêco. Durante a duração da imunização o carneiro B recebeu, além do veneno de *Ctenus*, algumas injeções do de *Lycosa raptoria* e, durante a última semana, duas injeções de 60 e 90 miligramas d'êste último veneno, com o fim de reactivar o sôro em relação a êste, obtendo assim a bivalência do sôro. A sangria definitiva foi feita a 2 de julho. As injeções do veneno de *Ctenus* são extremamente dolorosas, principalmente no começo. As últimas, apesar das doses elevadas, foram melhor toleradas; não houve modificação notável de peso ou de temperatura, nem foi observada reação local.

*Dosagem do sôro anti-ctenus.* — Ensaíamos dosar êste sôro, segundo o método que estabelecemos para o antilicósico. Esta técnica, porém, excelente para os sôros necrosantes, ativos contra venenos que agem em condições particulares e destituídos de ação geral, presta-se mal ao estudo do poder antitóxico dos sôros contra os venenos de ação geral ou neuro-tóxica.

Depois de diversas tentativas, aplicamos a êste sôro o método de dosagem geral dos sôros anti-peçonhentos, tomando, entretanto, como testemunha ou animal indicador, o coelho, por ser extremamente sensível a esta espécie de veneno injeções por via venosa, depois de uma hora de contacto, de uma mistura de 1 cc. do sôro com 1 cc. da solução de veneno, em sôro fisiológico, em título variável. Verificamos assim que êste sôro neutralizava nitidamente 0m,6 de miligramas de veneno sêco de *Ctenus*

*nigreventer* por centímetro cúbico, dose esta correspondente a duas mínimas mortais para o coelho.

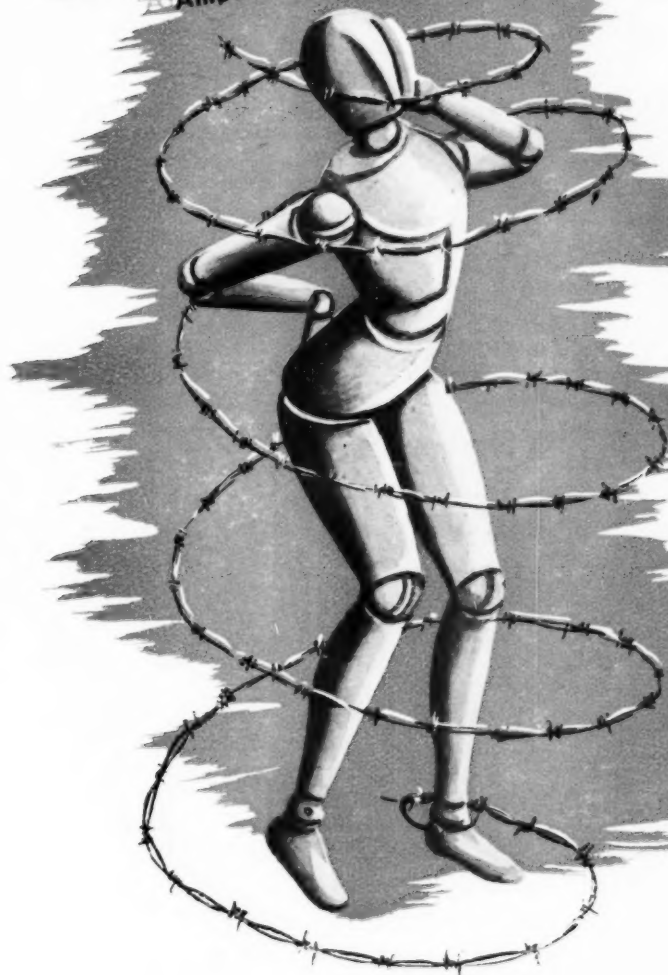
Em relação ao veneno de *Lycosa raptoria* este soro dosava ainda duzentas unidades antinecrosantes, por centímetro cúbico, dosagem esta bastante elevada, permitindo nos entregar este soro como bivalente, com a designação de soro antilicósico.

#### PRIMEIRA APLICAÇÃO DO SORO ANTI-CTENOLICÓSIKO NO HOMEM

Pouco tempo depois de haver obtido este soro, tivemos ocasião de aplicá-lo com êxito completo, em um caso gravíssimo de picada de *Ctenus nigreventer*, ocorridos em Butantã. Tratava-se de um homem de 45 anos, sem antecedentes nervosos, empregado da seção agrícola do Instituto que, trabalhando descalço, em uma palhada, foi picado às 10 h. e 40 min. da manhã, na face dorsal do pequeno dedo do pé esquerdo, por *Ctenus nigreventer*, de tamanho médio, que ele logo matou e foi identificada no laboratório. Imediatamente depois da picada comparada pelo paciente ao golpe de faca, sentiu violentas dores que se irradiavam para o pé e para a perna. Quis entrar em sua casa, próxima do lugar onde ocorreu o acidente e, por ter sido tomado de perturbação visual, passou pela frente de sua porta sem a ter visto, indo cair, sem forças, um pouco adiante. Diante da gravidade do caso, foi conduzido em trole, amparado por dois homens, ao nosso laboratório, onde o examinamos às 11 horas e 14, tendo reconhecido imediatamente péssimo estado geral. Fizemo-lo deitar-se, pois não podia manter-se em pé, não enxergava bem, respondia com muita dificuldade às perguntas que lhe eram dirigidas, queixando-se continuamente de violentas dores gerais e de frio intenso. Transpirava abundante e continuamente, notando-se hipersecreção nasal e salivar, o que obrigava o doente a assoar-se e a cuspir constantemente. E' agitado por tremores generalizados; o pé e a perna esquerdos são atacados de caibras continuas; o mais ligeiro toque aumenta as crises dolorosas. Não se observa vestígio algum de picada. O pulso é irregular, marcando 112 pulsações por minutos e a temperatura de 36 graus e dois décimos. As 11 horas e 45 minutos, uma hora depois do acidente, injetamos na nádega esquerda 15 centímetros cúbicos de soro antictenus; o doente toma com dificuldade um pouco de café. Durante a hora seguinte o pulso torna-se de mais a mais rápido, filiforme, quase incontável; a temperatura continua a baixar; o estado geral se agrava pulso a 122 — temperatura 35°. As 12½ horas, nova injeção hipodérmica de 10 cc. de soro. A 1½ da tarde o seu estado é um pouco melhor (pulso a 98 e temperatura 36,4). A temperatura começa a subir, as dores se atenuam, o doente res-

# CITOSINA

Ampolas de 2 - 5 e 10 cm<sup>3</sup>



**REUMATISMO - ARTRITISMO - CIÁTICA**

**LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA S. A.**

Praça Olavo Bilac, 105 - Tel. 51-5621 - Caixa Postal 2797 - São Paulo

# CITOSINA

## NOVA APRESENTAÇÃO:

O complexo iodo salicilado (ampolas brancas) foi separado da Vitamina B1 (ampolas ambar)

## NOVA DOSAGEM:

Nas tres dosagens os componentes salicilato de sodio, iodeto de sodio, vitamina B1 foram sensivelmente aumentados.

## NOVAS VANTAGENS:

Maior estabilidade das soluções e notavel reforço do poder terapeutico.

Ampolas de: 2, 5 e 10 cm3. acompanhadas de ampolas de 1 cm3.  
c/ Vitamina B1.

NEVRALGIAS - REUMATISMO

ARTRITISMO - CIATICA

## LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA S. A.

Praça Olavo Bilac, 105	— Fone 52-6910	— S. Paulo
Rua Buenos Ayres, 17 - 1.º	— " 43-9161	— R. de Janeiro
Rua Ermelino de Leão, 343	— " 4637	— Curitiba
Rua Rio de Janeiro, 195 - 1.º	— " 2-5097	— B. Horizonte
Cais de Santa Rita, 96 - 1.º	— " 6202	— Recife
Rua Jerônimo Coelho, 294	— " 6896	— P. Alegre

ponde facilmente às perguntas. Desde então as melhoras se acentuam rapidamente. À tarde, ainda que muito fraco, o doente sente-se muito melhor e pede para regressar ao seu domicílio; as dores e caibras são limitadas ao membro ferido. À noite o paciente dorme e na manhã seguinte não há a notar senão um pouco de dor no pé ofendido; não houve reação local.

Durante a fase aguda, o estado do doente impediu examinar os reflexos tendinosos; na manhã seguinte eram normais. Como fenómeno interessante a registrar, houve forte retenção de urina; a primeira emissão, de 250 cc., não teve lugar senão 24 horas depois do acidente; era ligeiramente avermelhada, mas não continha traços de albumina. No dia seguinte, isto é, 48 horas depois do acidente, este homem, completamente restabelecido, voltava ao trabalho, não se queixando mais senão de forte constipação de ventre, que persistiu por mais de uma semana, obrigando o paciente a usar de repetidos purgativos, fato idêntico ao que foi observado no caso de Baerg nos Estados Unidos, em consequência da picada da *Latrodectus*.

A observação deste caso é das mais interessantes; confirma perfeitamente as experiências de laboratório e mostra a gravidade possível das picadas de *Ctenus*, que podem produzir rapidamente a morte, como já tem sido observada por alguns dos nossos colegas; demonstra, principalmente, uma vez mais o valor da soroterapia especificada quando todos os outros recursos da terapêutica são impotentes.

*Especificidade dos sôros antiaraneicos.* — Não nos é possível tratar, nesta nota, de modo completo, da ação específica dos sôros antiaraneicos, pois, muito há que observar e pesquisar sobre o assunto. Desejamos tão somente consignar alguns fatos interessantes, que nos autorizam a estabelecer, desde já, o princípio da especificidade. Assim, lembraremos que um sôro muito ativo contra o veneno de *Licosa* impede dificilmente, na dose de 1 cc., depois de 1 hora de contacto com uma mínima de veneno de *Ctenus*, a morte, por via intramuscular, no cobaio, que apresenta sintomas graves e paralisia. Do mesmo modo a ação antinecrosante do sôro antilicósico não se exerce senão em relação a outros venenos igualmente necrosantes como o de *Nephila*. Um centímetro cúbico de sôro antilicósico dosando 250 unidades não impede uma mínima necrosante de veneno de *Nephila clavipes* de provocar necrose quase tão extensa como a que se observa no animal testemunha.

Experimentamos igualmente tanto o sôro antilicósico como o antictenolósico em relação ao veneno de *Trechona venosa*. Tendo tomado respectivamente 1 centímetro súbico de cada um destes sôros e adicionado a cada um destes cinco milésimos de miligramma de veneno de *Trechona*, dissolvidos em um centímetro



cúbico de soro fisiológico, depois de uma hora de contacto das respectivas misturas, injectamo-los na veia de dois pombos ao mesmo tempo que injectamos igual dose de veneno, em igual volume de veículo, em outro pombo, tomado como testemunha. O resultado foi o de se apresentarem os três animais paralíticos ao mesmo tempo, ao cabo de 1 hora, demonstrando, claramente, a nenhuma eficácia dos ditos sôros em relação ao veneno experimentado.

### DIFERENCIAÇÃO ENTRE O VENENO E O SORO SANGUÍNEO DAS ARANHAS

Demonstramos finalmente, de modo positivo, a natureza diferente do veneno e do soro sanguíneo das aranhas. Numa primeira nota, baseando-nos sobre a diversidade dos sintomas provocados pela injeção do veneno e do soro sanguíneo da mesma aranha, concluímos pela independência destas duas substâncias. Posuindo agora um soro anti-tóxico muito ativo contra o veneno de *Ctenus nigreventes*, tivemos ocasião de verificar a sua inteira ineficácia em relação ao soro sanguíneo desta espécie, fato este que veio confirmar de modo seguro a nossa primeira conclusão.

### CONCLUSÕES

I — A *Lycosa raptoria* e a *Ctenus nigreventer*, espécies muito abundantes em São Paulo e em suas circunvizinhanças, são as responsáveis pela quase totalidade dos acidentes aqui observados.

II — O soro antictenolítico fornecido por animais imunizados contra o veneno destas duas espécies é suficientemente ativo para ser aplicado no tratamento dos acidentes por elas determinados.

III — A especificidade dos sôros antiaraneicos é muito estrita; assim, o soro antilítico, de ação antinecrosante manifesta contra o veneno de *Lycosa*, nenhuma ação exerce quando ensaiado contra os venenos de *Nephila clavipes*, de *Ctenus nigreventes*, e de *Trechona venosa* e o soro antictenolítico não neutraliza nem uma dose abaixo da mínima mortal do veneno de *Trachona*.

IV — A toxicidade do sangue das aranhas nada tem de comum com a dos venenos das espécies correspondentes; assim, um soro ativo contra um dado veneno nenhuma ação exerce contra o sangue da mesma espécie.

V — O método de imunização local por via intradérmica, pelo menos no caso de venenos de ação local predominante, dá melhores resultados do que o de injeções por via hipodérmica.

40

## Directoria do Serviço Sanitário

N.º

✓

S. Paulo, 6 de Agosto de 1894

Ao cidadão Sr. Secretario do Interior

96298

Harmonio, no desempenho do hon-  
roso encargo que me confiaes, nomeando-me  
membro da commissão de estudos para o sa-  
namento das diversas localidades do interior  
do Estado, flagelladas pelo typho americano, vi-  
sitando a cidade de Limeira, onde procurei co-  
nhecer todos os elementos necessarios a elucidação  
dos pontos subordinados a minha competência,  
e julgando que talvez seja urgente começar, de-  
de logo, a execução de algumas medidas in-  
dicadas, apresentei-me em confissão a V. Ex.  
Toria, que ora submetto a vossa elevada apre-  
ciação. Um meu distincto, simparcheiro de com-  
missão, Sr. Theodoro Sampaio, que commigo foi  
aquella cidade, incumbio-se de estudar a par-  
te sob sua competência profissional.

Em relação a Belem do Descalvado, locali-  
dade, onde mais urgente se torna o saneamen-  
to, por haver se manifestado, nestes ultimos annos,  
como fôes de irradiação epidemica, apresentei a  
Directoria do Serviço Sanitário o relatório, cujo co-  
-

# Sedomagnesiol

COMPOSIÇÃO:

THIOSULFATO DE MAGNESIO  
CLORETO DE CALCIO



Síndromes de excitação psico-motora,  
espasmofilia, alergia, anafilaxia,  
síndromes ansiosos



Amostras e literatura:

LABORATORIO PHARMA  
*Marcello Massara & Cia.*

Rua Tabatinguera, 164 - Fone, 3-7579  
SÃO PAULO

## Imunidade antitóxica experimental por via oral e por via nasal \*

*Drs. Vital Brazil e J. Vellard*

Há cerca de dois anos empreendemos pesquisa no sentido de verificar se seria possível imunizar pequenos animais de laboratório contra toxina diftérica *in natura* diluída ou modificada, pela aplicação desse antígeno na mucosa bucal. Fomos levados a essa primeira experiência, pela observação *inconteste* de ser a mucosa amígdalo-faríngeana sede de predileção e de localização da difteria e pela consideração de ser a toxina específica facilmente absorvida nos pontos afetados, tornando esse fato evidente a permeabilidade da referida mucosa, pelo menos nos pontos em que se verifica o tropismo da infecção diftérica. Os resultados alcançados foram animadores, mas irregulares, levando-nos a pensar que a toxina diftérica aplicada como era, gôta a gôta, sobre a língua e sobre outros pontos da mucosa, tinha um contacto efêmero e irregular.

Passamos, então, como uma variante da mesma idéia, a empregar a via nasal, tendo verificado, desde logo, que os animais eram extremamente sensíveis, por essa via, à ação da toxina diftérica, quase tão sensíveis como por via parenteral. Experimentámos, por essa via, a ação imunizante da toxina *in natura* da anatoxina e de vacina lipídica.

Os resultados foram bem superiores aos que tivemos por via oral, tendo conseguido imunizar sólidamente cobaios, animais extremamente sensíveis à toxina diftérica. Para verificar se se tratava de caráter peculiar à toxina diftérica, guardando certa relação com a biologia do bacilo de Doeffler, ou se esta permeabilidade da mucosa naso-faríngeana existia igualmente para outras toxinas, estendemos nossas investigações às toxinas tetânicas, disenterica (Shiga) e aos venenos ofídicos.

Antes, porém, de consignarmos os resultados dessas experiências, feitas com inteira independência, pois ignorávamos, na

\* Trabalho publicado no "Brasil Médico", XLI, 1131, 1927.

oção, as investigações de outros experimentadores, passaremos em revista a literatura sobre o assunto.

As primeiras tentativas de vacinação, por via nasal, são de um experimentador russo Dzierzowski (1910), que, experimentando sobre o homem e animais, conseguiu aplicação de tampões e de pulverização de toxina diftérica pura sobre a mucosa nasal a formação de doses apreciáveis de antitoxina, sendo que a imunidade durava pelo menos um ano. Em 1911, Blumenau, apoiando-se sobre os fatos precedentes, apresentou ao Congresso de São Petersburgo os resultados de vacinação de crianças contra toxina diftérica diluída a 1/3, em contacto com a mucosa nasal, por 30 minutos; depois da 20.<sup>a</sup> aplicação, o soro destas crianças já possuía uma ou duas unidades antitóxicas, pelo método de Romer, concluindo este autor que a vacinação, por este processo, era completamente inofensiva, não determinando reação alguma local ou geral. Apesar da grande importância desses trabalhos não despertaram eles o interesse e atenção de que eram merecedores, talvez pela pequena vulgarização da língua em que foram escritos. O conhecimento que deles tivemos foi através de resumos, em alemão, extremamente sintéticos, de todo insuficientes para fazermos juízo sobre as condições experimentais, em que foram executados.

Além desses, outros trabalhos já haviam demonstrado a possibilidade de absorção pelo tecido linfóide, amigdaliano, não só de diferentes germes, mas ainda de substâncias inertes como o carmin (Pirera). A penetração de germes por via naso-faringeana, foi objeto de importantes estudos por parte de Sanarelli e seus colaboradores, que verificaram a permeabilidade da mucosa ao contacto de culturas de vibrião colérico, da bacterídia carbunculosa, do bacilo tífico, do paratífico, do vírus de Danys (Alessandrini), do estafilococo (Doria), etc. Na mesma ordem de idéias, Ehrlich conseguiu igualmente imunizar, por via oral, o camundongo contra a abrina e a ricina. Os trabalhos de Besredka e de numerosos autores sobre a vacinação "per os", contra os germes de tropismo intestinal e suas toxinas, focalizaram de novo a atenção sobre os fatos, levando diversos biólogos a estudar a penetração, pela mucosa intestinal, das toxinas diftérica e tetânica e a possibilidade de vacinar, por essa via, contra as ditas toxinas. Todos estes autores se empenharam em facilitar absorção destas toxinas pela mucosa intestinal; assim desde 1922 Dietrich assinalara que a bile, os ácidos biliares e diversas substâncias hidrotrópicas favoreciam notavelmente sua penetração; outros, entre os quais Reiter, empregaram, com o mesmo fim, o benzoato de sódio. Em 1925, Pockels tentou vacinar crianças com reação de Echick positiva, das quais cerca de 40% de menos de um ano, administrando, repetidas vezes, por via oral, uma mistura



de toxina e de antitoxina diftérica; depois da vacinação cêrca de 91% das crianças apresentaram reação de Schick negativa; mas quatro semanas mais tarde 8 sôbre 13 destas últimas voltaram a ter reação positiva, mostrando a fragilidade da imunidade conferida. Na mesma época Klotz conseguia vacinar crianças na proporção de 50% com uma mistura de toxina e antitoxina diftérica, obtendo resultado completamente negativo com a tuberculina e o bacilo de Koch morto.

Reiter e Soldin, em 1926, em várias séries de experiências, empregando o mesmo método, conseguiram imunizar em percentagem elevada crianças de baixa idade, tendo observado que a imunidade conferida se mantinha durante seis meses em 9 sôbre 10 crianças; êstes resultados confirmaram os dados experimentais anteriormente estabelecidos em cobaios pelo primeiro daqueles experimentadores. Dold e Weyrauch tiveram, ao contrário, em 50 coelhos resultados completamente negativos, por via oral, quer com a toxina diftérica pura, quer com a mistura de toxina-antitoxina acompanhada ou não de benzoato de sódio. A maior parte dêstes autores atribuem os resultados positivos observados à penetração de pequenas quantidades de toxina ou de toxina-antitoxina diftérica através da mucosa intestinal a despeito da sensibilidade bem conhecida desta toxina à ação do suco gástrico, como o faz notar o próprio Klotz.

A partir de dezembro de 1926, Ramon, Zoeller e Grasset publicaram uma série de notas sôbre ensaios de vacinação por via oral contra as toxinas diftéricas e tetânica, no homem e em animais; no coelho estas toxinas não determinaram por esta via sintoma algum de intoxicação e o sôro dos animais em experiência torna-se ligeiramente antitóxico, resultado êsse atribuível, segundo os autores, à transformação, pela bile, das toxinas em anatoxinas, que seriam absorvidas em pequenas quantidades pela mucosa intestinal. A ingestão de toxina precedida da de bile determina intoxicação rapidamente mortal, mas a ingestão de bile seguida de anatoxina determina, ao contrário, imunidade notável, pôsto que menor do que a produzida por injeção subcutânea do mesmo volume de anatoxina. Do mesmo modo os sôros antidiftérico e antitetânico sem efeito, quando ingeridos só, determina quando acompanhados de bile a aparição de quantidade notável de antitoxina no meio circulante. Em tôdas estas experiências o cobaiio revelou-se menos sensível do que o coelho. No homem a ingestão de toxina ou antitoxina mostrou-se completamente inativa. Em maio dêste ano Ramon e Zoeller publicaram os primeiros ensaios de vacinação por via nasal no homem com a anatoxina diftérica e tetânica. Nos adultos a reação de Schick torna-se negativa, depois de um certo número de aplicações sôbre a mucosa nasal de anatoxina concentrada e adicionada de óleo

ou de glicerina, para favorecer-lhe a aderência sobre o ponto de aplicação. Com a anatoxina tetânica e com a toxina estreptocócica, os resultados foram igualmente bons. Ramon e Zoller concluem que a imunidade assim adquirida não é local, mas geral e que não se trata aqui de um caráter peculiar à toxina diftérica. Do ponto de vista prático pensam que este método de vacinação menos exato e menos econômico do que o da via subcutânea não poderia substituir este último, salvo em casos excepcionais de crianças pusilânimes ou de indivíduos hipersensíveis. Algumas estatísticas já foram publicadas sobre o valor da vacinação antidiftérica por via nasal, com a anatoxina. Lesné, Marquezy, Lemaire e Marmignant obtiveram resultados comparáveis aos fornecidos por via hipodérmica; sobre 124 crianças e adultos, 14% foram imunizadas em 20 dias; 90% em 40 dias e 98% em 60 dias, com um total de 20 a 30 instilações. Copeman obteve resultados análogos.

Apesar de ter pronta para publicação a síntese de investigações sobre o assunto, quando nos chegaram ao conhecimento as comunicações de Ramon e Zoeller, resolvemos retardar a publicação de nossos resultados, a fim de repetir e alargar nossas experiências em virtude de alguns pontos divergentes notados entre o que nos foi dado observar e os fatos consignados por aqueles eminentes experimentadores, muito embora acôrdo houvesse nas linhas gerais das duas investigações levadas a efeito com inteira independência. Apresentamos na presente nota apenas os resultados de nossas experiências em animais, pois aguardávamos a aquisição definitiva de certos fatos no terreno experimental para passar à aplicação da vacina no homem, o que só agora se tornou viável. Se tivermos a felicidade de contar com o valioso e indispensável apoio das autoridades sanitárias e o prestimoso auxílio dos colegas, esperamos voltar à presença desta douta Academia, para apresentar uma segunda nota sobre a aplicação deste método de vacinação no homem.

## INVESTIGAÇÕES

### *Toxina diftérica — Via oral*

*Toxina não atenuada.* — Empregámos quer a toxina *in natura*, quer a toxina glicerinada e concentrada, pela evaporação a metade do volume primitivo, depositando a gota a gota, com o auxílio de pipeta afilada, sobre toda a mucosa bucal, deixando os cobaios em jejum duas horas antes e duas depois da aplicação da toxina. O número de aplicações fixado em 12. O peso dos cobaios variava entre 220 e 250 gramas, sendo registrado diariamente.

*Toxina glicerizada e concentrada.* — 1.<sup>a</sup> Série — 6 cobaios recebem de 16 de dezembro a 5 de janeiro 4 aplicações de 0,6 = a 4.000 d. m. m. + 8 aplicações de 1, 2 correspondente a 800 d. m. m. de anatoxina glicerizada e concentrada a 50% por evaporação, seja num total de 12%, equivalente a 8000 d.m.m. da toxina primitiva. Todos sucumbiram à prova da imunidade, 22 dias depois, a uma injeção subcutânea de 1 ½ d.m.m.. (0,003 de toxina) com pequena diferença da testemunha.

*Testemunha.* — 250 grs. + 4.<sup>o</sup> dia.

Cobaio	359	pêso	235	grs.	+	5. <sup>o</sup>	dia.
"	286	"	230	"	+	4. <sup>o</sup>	dia.
"	373	"	240	"	+	5. <sup>o</sup>	dia.
"	404	"	240	"	+	5. <sup>o</sup>	dia.
"	282	"	240	"	+	5. <sup>o</sup>	dia.
"	459	"	230	"	+	6. <sup>o</sup>	dia.

Estes resultados negativos podem ser atribuíveis em parte à ação da glicerina já assinalada.

*Vacina lipídica.* — Ensaíamos igualmente, por via oral, nossa vacina diftérica preparada com lipóide do fígado, da qual nos ocupámos em nota precedente apresentada a esta Academia.

1.<sup>a</sup> série — Seis cobaios, de 230 a 265 grs. recebem de 2 em 2 dias um total de 5, 6, 7, 8, 13 e 14 aplicações de vacina, correspondentes a doses que variam de 2400 a 9600 m.m. da toxina primitiva; 21 dias depois da última aplicação, 5 dêstes animais sucumbiram à prova da imunidade com a dose de duas m.m. de toxina (0,004) com um sobrevivência de 48 horas sobre a testemunha; o que recebeu a menor dose da vacina (5 aplicações = 24000 m.m.) sobreviveu 8 dias à testemunha com 1 ½ m.m. = 0,003 tox.

2.<sup>a</sup> série — Seis cobaios, de 230 grs. a 245 grs. recebem em 14 dias 12 aplicações de 1 gr. de vacina, correspondente a 1 total de 9.600 m.m. da toxina primitiva. A *reação de Kellog* e a prova de imunidade forneceram os seguintes resultados:

Três dos cobaios, em experiência, apresentaram ligeira atenuação da *reação de Kellog*; 4 tiveram sobrevivência mais ou menos longa sobre a testemunha e um sobreviveu com 1 ½ m.m. da toxina, um mês depois da vacina. Ainda aqui tivemos a confirmação da dificuldade de imunizar o cobaio por via oral, notando-se a mesma irregularidade dos resultados assinalados nas experiências anteriores.

Cobaio N.º	Pêso (grs.)	R. de Kellog 15 dias depois da última aplicação da vacina	Prova de imunidade 33 dias depois da última aplicação da vacina
426	245	++++	0,004 tox = 2 mm. + 5.º dia
399	245	++++	0,004 tox = 2 mm. + 48 horas
492	235	++++	0,004 tox = 2 mm. + 5.º dia
335	230	+++	0,003 tox = 1½ mm. + 5.º dia
423	240	+++	0,003 tox + 1½ mm. + 15.º dia
402	240	+++	0,003 tox = 1½ mm. - sobrev.
Testemunho			
1	250	++++	0,004 tox = 2 mm. + 48 horas
2	270	++++	0,003 tox = 1½ mm. + 4.º dia

### VIA NASAL

Depois da via oral, ensaiamos a via nasal que, em tôdas as experiências, revelou-se superior à primeira. As toxinas ou anatoxinas eras gotejadas nas narinas com o auxílio de pipeta afilada, não cortante, a fim de evitar qualquer erosão da mucosa; as vacinas lipóidicas eram aplicadas por meio de um pequeno tampão de esponja.

*Toxina diftérica "in natura"* — O contacto de toxina diftérica, mesmo diluída, com a mucosa nasal é extremamente severo, sucumbindo os cobaios à introdução de doses pouco superiores à mínima mortal, por via subcutânea. E' digna de nota a grande diferença que, sob êste ponto de vista, existe entre esta via e a oral, em que doses centenas de vêzes maiores são bem suportadas.

1.ª série — Quatro cobaios recebem, cada um, por via nasal, 0,5 cc. de toxina diftérica, *in natura*, não glicerizada, equivalente a 166 d.m.m. Todos sucumbem em menos de 12 horas.

2.ª série — Quatro cobaios recebem, diariamente, por via nasal 0,cc05 da mesma toxina, correspondente a 16,6 d.m.m. Dois sucumbem depois da 2.ª aplicação (total 33,2 d.m.m.) e dois depois da 3.ª, com 49,8 d.m.m., notando-se em todos grande perda de pêso.

3.ª série — Quatro cobaios recebem, diariamente, 0,cc1 da mesma toxina diluída ao 1/10, equivalente a 3,33 d.m.m. Todos sucumbem depois da 4.ª aplicação, tendo perdido de 40 a 60 grs. do pêso primitivo.

4.ª série — Seis cobaios recebem, por aplicações diarias, 0,cc1 da mesma toxina diluída ao centesimo, dóse equivalente a 0,33 d.m.m. Dois sucumbem depois da 5.ª aplicação (total de

1,65 d.m.m.) e dois depois da 9.<sup>a</sup> (total 2,97 d.m.m.). Os dois ultimos resistem a imunização, tendo recebido 12 aplicações num total de 2,96 d.m.m. A prova de imunidade feita 25 dias depois da última aplicação foi positiva, como o demonstram os seguintes dados:

Cobaio 224 — imunizado; pêso 260 grs. — Recebe 1 ½ m.m. = 0,cc3 de tox. Não apresentou sintomas.

Cobaio 124 — imunizado; pêso 240 grs. — Recebe 2 m.m. = 0,cc004 de tox. Não apresentou sintomas.

Cobaio 1 — testemunha — pêso 280 grs. — Recebe 1 ½ m.m. = 0,cc003 de tox. Morte do 4.<sup>o</sup> para o 5.<sup>o</sup> dia.

Cobaio 2 — testemunha — pêso 255 grs. — Recebe 2 m.m. = 0,004 de tox. Morto do 3.<sup>o</sup> para o 4.<sup>o</sup> dia.

5.<sup>a</sup> série — Dez cobaios recebem 12 aplicações de 0,cc2 da mesma toxina diluída ao centésimo, administrada de 2 em 2 dias, dose correspondente a 0,66 m.m. Um destes cobaios morre depois da 6.<sup>a</sup> dose, outro depois da 9.<sup>a</sup>; os outros chegam a receber 12 aplicações, perdendo todos de 20 a 30 grs. de pêso; 5 sucumbem de 2 a 14 dias depois da vacinação; os três sobreviventes ficam caquéticos. Prova de imunidade.

Cobaios	Pêso (grs)	R. de Kellog 26 dias depois da vacinação	Injeção de 2 mm. 0,004 tox. 36 dias depois da vacinação
436	210	negativa	Não apresentou sintomas
488	220	fraca ++	+ do 3. <sup>o</sup> para o 4. <sup>o</sup> dia
368	230	fraca ++	+ do 3. <sup>o</sup> para o 4. <sup>o</sup> dia
Testemunho	320	++++	+ do 2. <sup>o</sup> para o 3. <sup>o</sup> dia

Êstes resultados inferiores aos da última série, apesar das doses mais fortes de toxina se explicam pelo estado caquético dos animais no momento da prova de imunidade.

*Anatoxina não glicerizada.* — A anatoxina é perfeitamente tolerada por via nasal, determinando sólida imunidade.

Três cobaios uma vez por dia, durante 12 dias 0,10 de anatoxina, num total de 1,2 = 800 m.m. da toxina primitiva. Nenhuma reação local ou geral nem modificação de pêso.

Prova de imunidade 30 dias depois de terminada a vacinação:

Cobaio 433 — pêso — 240 grs. injeção de 1 ½ m.m. = 0,cc003 tox. Nenhum sintoma.

Cobaio 34 — pêso — 240 grs. injeção de 1 ½ m.m. = 0,cc003 tox. Nenhum sintoma.



Cobaio 132 — pêso 230 grs. injeção de 2 m.m. = 0,004 tox. Perda de pêso e + no 10.º dia.

Cobaio testemunha — 1 — pêso 250 grs. injeção 1 ½ m.m. = 0,cc003 tox. + do 4.º para o 5.º dia.

Cobaio testemunha — 2 — pêso 255 grs. injeção 2 m.m. = 0,cc004 tox. + do 3.º para o 4.º dia.

2.<sup>a</sup> série — Três cobaios recebem 18 aplicações de 0,cc2 da mesma anatoxina num total de 3,6 correspondentes a 2.400 m.m. da toxina primitiva. Nenhuma reação local ou geral.

Cobaios N.º	Pêso (grs.)	R. de Kellog 33 dias depois da vacinação	Injeção de toxina 30 dias depois da última dose de anatoxina
59	220	negativo	2 ½ mm. = 0cc,005 tox.: nenhum sintoma.
48	255	negativo	3 mm. = 0cc,006 tox.: nenhum sintoma.
359	240	negativo	4 mm = 0cc,008 tox.: nenhum sintoma.

*Vacina lipídica.* — A vacina lipídica que dera melhores resultados por via oral revelou-se inferior à anatoxina por via nasal, em consequência da dificuldade de introduzir nas narinas do cobaio dose suficiente ou equivalente da anatoxina.

1.<sup>a</sup> série — Quatro cobaios recebem em 12 dias aplicações de vacina, sem que se tenha determinado as doses empregadas.

A prova de imunidade, 30 dias depois com 1 ½ m.m. dois cobaios sucumbiram ao mesmo tempo que o testemunha, um terceiro com 1 e o último com 4 dias de sobrevivência.

2.<sup>a</sup> série — Quatro cobaios recebem, durante 1 mês, em duas e três aplicações diárias, 1 grama de vacina, correspondente a 800 m.m. da toxina primitiva.

Prova de imunidade:

Cobaios N.º	Pêso (grs.)	R. de Kellog 35 dias depois da vacinação	Injeção de 2mm = 0cc,004 tox.
105	230	ligeir. aten. +++	+ no 3.º dia
11	225	ligeir. aten. +++	+ no 4.º dia
492	255	fraca ++	+ do 5.º para 6.º dia
39	260	fraca ++	+ do 5.º para 6.º dia
Testemunho	360	++++	+ do 3.º para 4.º dia

3.<sup>a</sup> série — Três cobaios de pêso maior do que os da série precedente recebem durante 1 mês, 3 a 4 aplicações por dia, cêrca de 3 gramas de vacina cada um num total de 2.400 m.m. da toxina primitiva.

Cobaios N.º	Pêso (grs)	R. de Kellog 31 dias depois da vacinação	Injeção de toxina 40 dias depois vacinação
443	570	muito fraca	+ 0cc,006 = 3 mm. tox. perda de 40 gr de pêso tox. Escara.
283	630	muito fraca	tox. Sobrevive. + 0cc,008 = 4 mm. tox. perda de 120 gr de pêso tox. Escara.
312	430	negativa	tox. Sobrevive. + 0cc,006 = 3 mm. Não apresentou sintomas.

Das diferentes séries de experiência de vacinação, contra toxina diftérica resulta claramente a possibilidade de imunizar-se, por essa via, animal extremamente sensível, como o cobaio, tanto pela anatoxina preparada pelo método ordinário, como pela vacinação lipídica.

### TOXINA TETÂNICA

Depois do estudo da vacinação contra toxina diftérica, em que verificámos e superioridade da via nasal, nos utilizamos exclusivamente desta via nas expediências comparativas de vacinação contra as toxinas tetânica, disentérica e venenos ofídicos. A toxina e anatoxina empregadas não foram glicerinadas, em virtude dos inconvenientes notados anteriormente.

*Toxina tetânica não modificada.* — A toxina não modificada é perfeitamente tolerada por via nasal, jamais tendo observado casos de morte ou caquexia dos animais, tão freqüentes com a toxina diftérica, mesmo muito diluída, não se observando mesmo sintoma algum de tetanismo, geral ou local, depois da aplicação de muitas mínimas mortais por via subcutânea.

1.<sup>a</sup> série — Seis cobaios de 230 a 250 grs, recebem sôbre a mucosa nasal, uma vez por dia, durante 15 dias segundo o plano seguinte:

Aplicações de toxina tetânica, cujo d. m. m. para o cobaio = 0 cc.,0003.

Duas aplicações de 0,1 de toxina diluída a 1:800, correspondente a 0,41 d. m. m.

Cinco aplicações de 0,1 de toxina diluída a 1:500, correspondente a 0,66 d. c. m.

Duas aplicações de 0,1 de toxina diluída a 1:250, correspondente a 1,33 d. c. m.

Seis aplicações de 0,1 de toxina diluída a 1:100, correspondente a 3,33 d. m. m.

Um total de 26,760 m. m. por animal.

Dois destes animais morreram acidentalmente, sem apresentarem sintoma algum de tétano, 14 e 18 dias depois da vacinação.

A prova de imunidade nos outros cobaios deu os seguintes resultados:

Cobaio 57 — 230 grs. — Recebe, 21 dias depois da vacinação 0 cc.,0005 = 1,5 d. m. m. de toxina por injeção subcutânea + do 3.º para o 4.º dia.

Cobaio 149 — 240 grs. — Recebe, 21 dias depois da vacinação, 0 cc.,0005 = 1,5 d. m. m. de toxina por injeção subcutânea. Não apresentou sintomas.

Cobaio 120 — 230 grs. — Recebe 33 dias depois da vacinação, 0 cc.,0005 = 1,5 d. m. m. de toxina por injeção subcutânea; tetania no 3.º dia, desaparecendo no 6.º.

Cobaio 14 — 250 grs. — Recebe, 75 dias após a vacinação, 0 cc.,0005 de toxina tetânica por injeção subcutânea; ligeira contratura do 5.º ao 12.º dia, sem outro sintoma.

Testemunha: 250 grs. — Recebe 0,cc.,0005 de toxina + do 3.º para o 4.º dia. Apesar da dose relativamente fraca de toxina recebida, dois cobaios não apresentaram sintomas à prova de imunidade, tendo resistido a 1 ½ m. m.

*Anatoxina.* — Seis cobaios recebem uma vez por dia, durante 15 dias, sobre a mucosa nasal, 0,2 de anatoxina, ou sejam 3 c. c. correspondente a 4998 d. c. m. da toxina primitiva; nenhuma reação local ou geral. Dois destes cobaios morrem acidentalmente.

A prova da imunidade, 40 dias após a vacinação por injeção subcutânea de toxina, dá os seguintes resultados:

Cobaio 114 — 430 grs. — Recebe 1 ½ d. m. m. = 0,0005 tox. Ligeira contratura do 3.º para o 4.º dia, sem outro sintoma.

Cobaio 474 — 420 grs. — Recebe 2 m. m. — 0,0006 tox. + do 4.º para o 5.º dia.

Cobaio 458 — 550 grs. — Recebe 2 m. m. = 0,0006 tox. Não apresentou sintomas.

Cobaio 178 — 540 grs. — Recebe 2 m. m. = 0,0006 tox. Não apresentou sintomas.

Testemunha: 450 grs. — Recebe 1 ½ m. m. = 0,0005 tox. + do 4.º para o 5.º dia.

*Vacina lipóidica.* — Não conseguimos fazer a prova de imunidade nos cobaios imunizados com esta vacina, por terem sucumbido de pneumonia.

A aplicação da toxina ou da anatoxina tetânica sobre a mucosa nasal confere aos animais um certo grau de imunidade, embora não tão acentuado como no caso da toxina diftérica, fato êsse de acôrdo com a circunstância de ser a mucosa nasal menos permeável à toxina tetânica do que a diftérica, como indica a resistência dos animais à aplicação daquela toxina por via nasal.

*Toxina disentérica.* — Conhecida a ação imunizante da toxina disentérica por via oral, tomamos tôdas as precauções para evitar a penetração da toxina ou da vacina até o estômago. Com êsse objetivo, dividimos o mais possível as doses, repetindo muitas vêzes por dia as aplicações sobre a mucosa nasal, em ordem a não dar em cada vez mais de duas gôtas de toxina ou vacina em cada narina.

*Toxina "in natura".* — Em tôdas as experiências nos utilizamos de uma toxina fraca, cuja d. m. m. = 0,5 por via venosa para coelho de 1.000 a 1.500 grs.

Três coelhos receberam, em 22 dias, 15 doses desta toxina: 0,1 — 0,0 — 0,2 — 0,2 — 0,3 — 0,3 — 0,4 — 0,4 — 0,5 — 0,5 — 0,6 — 0,8 — 1 — 1,2 ou sejam 7,2, correspondentes a 14 mm. por via venosa. Não houve reação alguma local ou geral.

#### PROVA DE IMUNIDADE 40 DIAS DEPOIS DA VACINAÇÃO

A toxina empregada nesta prova matava irregularmente o coelho de 1.500 grs. na dose de 0,2 e de modo seguro na dose de 0,3.

Coelho 402 — 1.560 grs. — Recebe 0,3 de toxina por via endovenosa. Nenhum sintoma.

Coelho 315 — 1.500 grs. — Recebe 0,3 de toxina por injeção endovenosa. Paralítico no 3.º e morto no 4.º dia.

Coelho 305 — 1.760 grs. — Recebe 0,4 de toxina por injeção endovenosa. Ligeira paralisia da qual se restabeleceu.

Testemunha 4 — 1.500 grs. — Recebe 0,3 de toxina por injeção endovenosa. Morreu no 3.º dia.

Testemunha 2 — 1.550 grs. — Recebe 0,4 de toxina por injeção endovenosa. Morreu do 2.º para o 3.º dia.

*Vacina lipóidica.* — A vacina empregada nestas experiências correspondia por grama, a 70 m. m. da toxina primitiva. Uma

grama desta proteção, por injeção subcutânea, o coelho contra 2 ou 3 m. m.

1.<sup>a</sup> série — Três coelhos recebem, cada um, 12 aplicações de vacina sem que as doses, aliás fracas, fossem determinadas; à prova de imunidade, 24 dias depois da vacinação, com 1 m. m., todos sucumbem do 2.<sup>o</sup> para o 3.<sup>o</sup> dia, ao mesmo tempo que as testemunhas.

2.<sup>a</sup> série — Dois coelhos recebem em 1 mês, cada um, 500 milgrs. de vacina correspondente a 35 d. m. m. da toxina primitiva, e dois outros recebem 1 gr. da vacina correspondente a 70 m. m. da toxina primitiva. Um mês depois da vacinação, todos os coelhos sucumbiram à prova de imunidade, com 1 m. m., ao mesmo tempo que as testemunhas.

3.<sup>a</sup> série — Três coelhos recebem em 1 mês, respectivamente, 3, 4 e 5 grs. de vacina correspondente a 210, 280 e 350 m. m. Nenhuma reação local ou geral, nem modificação do pêso. A prova de imunidade 1 mês depois da vacinação dá os seguintes resultados:

Coelho 432 — 1.460 grs. — Tendo sido imunizado com 3 grs. de vacina, recebe 0,3 de toxina por injeção endovenosa. Ligeira paralisia no 4.<sup>o</sup> dia, restabelecendo-se sem outro sintoma.

Coelho 468 — 1.570 grs. — Imunizado com 4 grs. de vacina. Recebe 0,3 de toxina por injeção endovenosa. Não apresentou sintomas.

Coelho 299 — 1.600 grs. — Imunizado com 5 grs. de vacina. Recebe por injeção endovenosa 0,4 de toxina. Não apresentou sintomas.

Testemunha 1 — 1.500 grs. — Recebe 0,3 de toxina, por injeção endovenosa. Morreu no 3.<sup>o</sup> dia.

Testemunha 2 — 1.550 grs. — Recebe 0,4 de toxina, por injeção endovenosa. Morreu do 2.<sup>o</sup> para o 3.<sup>o</sup> dia.

Vemos, por estas experiências, que a imunização por via nasal pode se processar de modo sólido, uma vez que seja administrada dose suficiente de vacina.

### VENENOS OFÍDICOS

Ainda incompletas nossas experiências sobre a permeabilidade nasal à ação dos venenos ofídicos, nos permitem, entretanto, estabelecer, com segurança, que a aplicação repetida da vacina lipídica sobre esta mucosa, em doses suficientes, protege o coelho contra a injeção intramuscular posterior de fortes doses de veneno bôntrópico ou crotálico, equivalentes a algumas mínimas mortais.



*POR SER 50 VEZES MENOS TOXICO QUE A ATROPINA*

# NOVATROPINA

*FOI DENOMINADA*



*o antispasmódico do Bebê*

*Laboratorio Sintetico Ltda.*

# LARYNGOBIS



## BISMUTOTERAPIA DAS ANGINAS INESPECÍFICAS POR VIA RECTAL

### ADULTO

### INFANTIL

LARYNGOBIS encerra um sal de bismuto em combinação com um derivado orgânico especialmente sintetizado para poder ser administrado por via rectal.

Sua dose tóxica é 900 vezes maior que sua dose terapêutica, o que lhe confere uma grande margem terapêutica.

A absorção do LARYNGOBIS por via rectal é comparável à absorção obtida por injeção endovenosa lenta. A via rectal é para a criança, a via de introdução mais cómoda, mais prática e mais rápida.

LARYNGOBIS consegue na grande maioria dos casos, realizar a cura da angina e dos resfriados em poucas horas. (Tracy Levy - J.M.A. Georgia 37:172,1948).

### INDICAÇÕES:

Anginas inespecíficas, amigdalites, resfriados, coqueluche, pré e pós-operatório das amigdalectomias, auxiliar no tratamento das moléstias infecciosas com enantema.

### POSOLOGIA:

Crianças até 6 anos: 1/2 supositório infantil cada 24 horas.

Crianças de 6 a 13 anos: 1 supositório infantil cada 24 horas.

Adultos: 1 supositório adulto cada 24 horas.



**LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.**

Rua Tamandaré, 376 — Fone, 6-4572

SÃO PAULO

*Veneno crotálico.* — Três coelhos recebem durante 1 mês aplicações sobre a mucosa nasal, de vacina crotálica, correspondente a um total de 300 miligrs. de veneno para cada animal. Nenhuma reação local ou geral. Prova de imunidade 30 dias depois da vacinação.

Coelho 466 — 1.420 grs. — Recebe 2 miligrs. de veneno por injeção intramuscular. Nenhum sintoma.

Coelho 415 — 1.700 grs. — Recebe 2 miligrs. de veneno. Paralítico em 4 horas e morto em 8 horas.

Testemunha (coelho) 1.660 grs. — Recebe 2 miligrs. de veneno. Paralítico em 1 hora e morto em 5 horas.

*Veneno botrópico* — Três coelhos recebem em 30 dias, sobre a mucosa nasal, cada um, 3 grs. de vacina correspondente a 300 miligrs. de veneno de *Lachesis lanceolatus*. Prova de imunidade de 30 dias depois da vacinação.

Coelho 442 — 1.150 grs. — Recebe por injeção intramuscular 15 miligrs. de veneno igual a 1 gôta. Morreu em 20 horas.

Coelho 380 — 1.450 grs. — Recebe 15 miligrs. do mesmo veneno. Grande edema, hemorragia local. Sobrevive.

Coelho 308 — 1.460 grs. — Recebe 20 miligrs. do mesmo veneno. Morte em 12 horas.

Testemunha 496. — 1.600 grs. — Recebe 10 miligrs. do mesmo veneno. Morte em 36 horas.

Testemunha 333 — 1.500 grs. — Recebe 10 miligrs. do mesmo veneno. Sobrevive.

Testemunha 295 — 1.500 grs. — Recebe 15 miligrs. do mesmo veneno. Morte em 4 horas.

Testemunha 9 — 1.600 grs. Recebe 15 miligrs. do mesmo veneno. Morte em horas.

A imunidade obtida por aplicação da vacina crotálica por via nasal, é sólida, protegendo o animal contra 2 a 3 m. m.; a imunidade determinada pela vacina botrópica nas mesmas condições é mais difícil de pôr em evidência, em consequência da dificuldade de dinamizar-se este veneno, cuja ação brutal mata rapidamente os animais, mesmo com a mínima mortal.

### CONCLUSÕES

Do exposto podemos concluir:

1.º — Que, tanto pela mucosa bucal como pela mucosa nasal, a toxina diftérica é absorvida em maior ou menor escala, constituindo prova dessa absorção a intoxicação dos animais e a produção antitoxina.

2.º — Que a penetração da mucosa bucal pela toxina diftérica se faz com dificuldade e de modo irregular, enquanto que por via nasal se faz com facilidade extrema, o que indica esta via como preferível para a administração da toxina modificada pelo formol (anatoxina) ou pelo lipóide, vacina lipóidica.

3.º — Que essa absorção naso-faríngea não se verifica exclusivamente com a toxina diftérica, pois é evidente, em relação a outras toxinas e com os venenos ofídicos: pode-se, entretanto, assinalar ser a mesma muito mais ativa com a primeira daquelas toxinas, indicando um certo grau de tropismo de acordo com o que se observa na infecção diftérica.

4.º — Que com aplicações repetidas das toxinas tetânicas e disentericas ou com as modificações destas, obtidas pelo formol sobre a mucosa nasal, consegue-se imunizar os animais sensíveis contra uma dose seguramente mortal das mesmas toxinas.

5.º — Que, com os venenos ofídicos (crotálico e botrópico) modificados pelo lipóide hepático, obtém-se os mesmos resultados aplicando-os repetidamente sobre a mucosa nasal.

6.º — Que a imunidade obtida por este método é geral, pois o soro dos animais possui acentuado poder antitóxico.

7.º — Que a simplicidade do método, a absoluta inocuidade das aplicações, por via nasal, das toxinas modificadas, indicam ao higienista, como precioso meio profilático, a naso-vacinação, particularmente aplicável no combate à difteria.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) DERSCHGOWSKY, S. K. — "Zur Frage nach der aktiven Immunisierung des Menschen gegen Diphtherie". — Charkoff Med. Journ., t. X, 1910, n.º 6, p. 69. — Centralblatt f. Bakt., Ref., Band 48, p. 793.
- (2) BLUMENAU, N. R. — Ueber aktive immunisierung von Kindern gegen Diphtherie nach der Methode von Derschowsky (Vortrag. für Bakt. Epidemiol. und Lepraforschung St. Petersburg, Jan. 1911, Centralblatt f. Bakt. Referate, B. 49, p. 646.
- (3) PIRERA — Le ghiandole dell'anello di Waldeyer, considerate come vie d'entrata delle affezioni microbiche. — Archiv. ital. di Laringologia, 1900, v. XX, p. 67.
- (4) SANARELLI — Les Enteropathies Microbiennes, 1926.
- (5) ALESSANDRINI — Sulla patogenesi del tifo murino. — Annali d'Igiene — Jul. 1925.
- (6) DORIA — Esperienze sopra le vie d'ingresso e di eliminazione dello stafilococco nell'organismo animale. — Annali d'Igiene, 1924.
- (7) REITER — Versuche ueber perorale Immunisierung, — Deut. Med. Wschr., n.º 23, 1926 p. 946.
- (8) PÖCKELS, W. — Diphtherie-Immunisierung per os. — Klinische Woch., 1925, p. 1.454.
- (9) KLOTZ — Zum Problem der Immunisierung per os. — Deut. med. Wschr., 1925, n.º 10, p. 418.

- (10) REITER e SOLDIN — Versuche einer prophylaktischen Immunisierung gegen Diphtherie auf peroralem Wege. — Deut. med Wschr., 1924, n.º 32, p. 1337.
- (11) DOLD, H. e WEYRAUCH, W. — Ein Beitrag zu den Versuchen einer peroralen Immunisierung gegen Diphtherie. — Zeitschr. f. Immun. Bd. 51, H. 1/2, p. 458.
- (12) RAMON, G. e GRASSET, E. — Sur l'immunité antitoxique active, par voie buccale chez l'animal déexperiences. — C. R. S. Biol., 1928, t. 95, n.º 36, p. 1405.
- (13) RAMON, G. e ZOELLER, Chr. — Essais d'immunisation antitoxique active et passive, par voie buccale chez l'homme. — C. R. S. Biol., 1926, t. 95, n.º 36, p. 1409.
- (14) GRASSET, E. — Sur l'immunité antitoxique passive, par voie buccale chez l'animal d'experiences. — C. R. S. Biol., 1927, t. 95, n.º 36, p. 1407.
- (15) RAMON, G. e ZOELLER, Chr. — De l'immunisation antitoxique par voie nasale chez l'homme et du mecanisme de l'immunisation occulte. — C. R. S. Biol., 1927, t. 96, n.º 11, p. 757.
- (16) RAMON, G. e ZOELLER, Chr. — Existe-t-il une immunité occulte à l'égard de l'infection tetanique — C. R. S. Biol., 1927, t. 96, n.º 11, p. 762.
- (17) ZOELLER e RAMON — La rhino-vaccination antitoxique et en particulier anti-diphtherique. Du mecanisme de l'immunisation occulte. — Bull. de l'Acad. de Médecine, Paris, n.º 26, 28 Jun. 1927.
- (18) LESNÉ, MARQUEZY, LEMAIRE e MONMIGNANT — De l'immunisation anti-diphtherique par voie nasale chez l'enfant. — C. R. S. Biol., 1927, t. 96, n.º 15, p. 1205.
- (19) COPENAN — cit por Zoeller e Ramon (17).
- (20) BRAZIL, V. e VELLARD, J. — Do papel dos lipóides em imunocologia. Função fixadora e capacidade modificadora dos lipóides. Vacinas lipóidicas. — Boletim da Acad. Nacional de Medicina do Rio de Janeiro, 15 de julho de 1927.

**DR. SYLVIO COSTA BOOCK**

**LABORATORIO DE ANALISES CLINICAS**

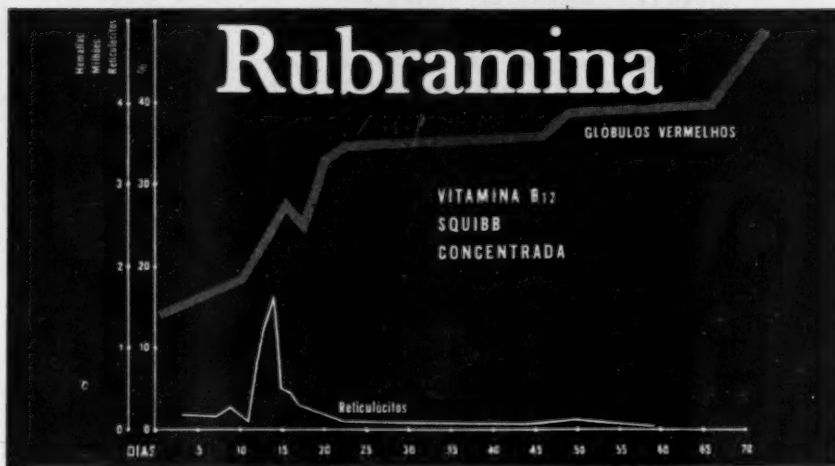
**RUA BRAULIO GOMES, 25 - 4.º ANDAR — FONES: 4-7744 E 8-5445**

— CONTRA DORES —  
**Troipel**  
— COMPRIMIDOS — *Homburg*



Uma resposta eritropoiética à VITAMINA B<sub>12</sub>!

# MILIONÉSIMOS DE GRAMA PRODUZINDO MILHÕES DE GLÓBULOS VERMELHOS



(Spies e col.: J. A. M. A. 139: 521, 1949)

*Rubramina...  
com as vantagens  
do extrato hepático  
de alta atividade  
...sem qualquer  
desvantagem*

- solução aquosa, isenta de proteínas
- injeção indolor
- doses exatas do fator antianêmico pernicioso mais eficaz que se conhece
- medicamento seguro — mesmo em pacientes alérgicos ao extrato hepático
- conteúdo de Vitamina B<sub>12</sub> padronizado

## Para Eficácia Hematológica, Neurológica e Clínica...

RUBRAMINA (solução de concentrado de Vitamina B<sub>12</sub> Squibb), considerada idêntica ao complexo de cobalto vermelho originalmente isolado do extrato hepático, é a mais recente e notável adição à família das vitaminas. A vitamina B<sub>12</sub> é extremamente poderosa e, em cada milionésimo de grama, mais ativa do que qualquer outra vitamina conhecida, possuindo, em quantidades mínimas, todos os

efeitos do extrato hepático, tanto do ponto de vista hematológico como neurológico.

A anemia perniciosa, com ou sem complicações neurológicas, o espírr tropical e não tropical, as anemias macrocíticas da nutrição respondem à Rubramina. Na anemia macrocítica da gravidez, a Rubramina é especialmente indicada como complemento do ácido fólico

**APRESENTAÇÃO:** Rubramina (Concentrado de Vitamina B<sub>12</sub>): ampolas previamente limadas de 1 cm<sup>3</sup>, contendo 15 microgramas em caixas de 5. Frascos de 5 cm<sup>3</sup> com tampa de borracha perfurável, contendo 30 microgramas por cm<sup>3</sup>. Rubramina, Solução Cristalina (Solução de Vitamina B<sub>12</sub> Cristalina): ampolas de 1 cm<sup>3</sup>, contendo 15 microgramas. Em caixas de 5.

**SQUIBB**  
A SERVIÇO DA CLASSE  
MÉDICA DESDE 1891



## Jubileu de formatura \*

*Dr. Vital Brazil*

Minhas senhoras, meus senhores,  
Companheiros de trabalho,  
Meus caros colegas de turma:

Agradeço-vos por terdes vindo a esta festa de cordialidade, de saudade e de harmonia em comemoração de um longo passado dedicado à ciência, em benefício da humanidade.

Sinto-me honrado e feliz em receber-vos nesta casa, que sendo minha, também é vossa, por consagrar-se aos elevados ideais que cultivamos dentro da vida profissional.

No remanso tranqüilo do laboratório, perscrutando os arcanos da ciência, à cabeceira do doente aplicando os conhecimentos e os recursos científicos contra os males que afligem o homem sofredor, nos postos arriscados da medicina preventiva, na paz ou na guerra, o médico têm o privilégio, sem par, de fazer o bem, curando quando possível, aliviando quase sempre, aconselhando e prevenindo em todos os casos.

Na crise moral, sem precedentes, porque passa a humanidade pela explosão de egoísmo, que se traduz na enorme devastação que ensangüenta e destrói, ameaçando arrazar as maiores conquistas da nossa civilização, pondo a prova os nossos sentimentos de tolerância e bondade, é justo e confortador salientar o papel altruístico do médico nesse quadro rubro e sombrio, procurando salvar vidas de amigos e inimigos, aliviando, reparando, unindo e construindo com amor o que o ódio, o ferro e fogo danificaram ou destruíram.

E' flagrante o contraste entre o que nos chega diàriamente através das ondas hertezianas, descrevendo-nos os horrores e os sofrimentos resultantes da guerra, e o ambiente de paz em que vivemos, que tanto se harmoniza com o espírito nobilitante de nossa missão de trabalhar pela conservação da saúde e bem estar do ser humano, sem distinção de raça ou classe.

Há precisamente cinquenta anos, recebemos a investidura de médicos, comprometendo-nos solenemente a honrar a nossa pro-

\* Discurso proferido em 16-1-1942 durante a comemoração do jubileu profissional, no Instituto Vital Brazil.

fissão, trabalhando com desprendimento e amor em benefício da coletividade.

Éramos muitos, vigorosos, cheios de mocidade, de sonhos e aspirações. Hoje somos pouco mais de uma dúzia, nossas cabeças encaneceram, nossas forças, nossas energias e nossa capacidade de produzir diminuíram, mas conservamos dentro do peito o mesmo ideal, de trabalhar pela ciência em benefício dos que sofrem. A longa jornada que percorremos está assinalada por dias claros e felizes, por dias escuros e tristes, por triunfos e revezes, por justiça e gratidões e por injustiças e ingratidões. Ao passar pela mente todos êsses acontecimentos de nossa vida profissional devemos dobrar os joelhos para agradecer ao Criador de tôdas as coisas o nos ter proporcionado a alegria de fazer o bem e reconhecer que os nossos sofrimentos e revezes nada mais são do que a consequência das nossas próprias imperfeições.

Aos representantes da imprensa que nos honram com a sua presença, aos amigos, aos companheiros de trabalho, digníssimas famílias que abrilhantam com a sua presença esta festa nos confessemos eternamente gratos.

Meus velhos companheiros de turma: nesta data memorável, de tão alta significação para nós, quero formular o desejo que a lembrança desta festa de amizade permaneça indelével em nossa mente, marcando uma nova etapa da nossa vida proporcional. Não a da entrada no período de inércia, nem o de maior atividade, incompatível com o nosso estado fisiológico, mas a do trabalho sereno, ponderado e seguro, orientado pela experiência, que só os anos podem dar. Em qualquer circunstância, entretanto, que o nosso propósito, neste último quartel da vida, seja o de continuar a trabalhar, procurando realizar a maior soma de bem em prol da Ciência, da Pátria e da Humanidade.

Esta festa destinada exclusivamente a comemorar o nosso jubileu de formatura constitui uma homenagem do Instituto Vital Brazil à turma diplomada a 16 de Janeiro de 1892. Tem em consequência o caráter íntimo, sem o menor vestígio de oficialismo. Entretanto, não podemos ficar indiferentes, como brasileiros e patriotas, ao movimento que se opera em nosso país sob o superior influxo do Chefe da Nação, cuja ação tem sido secundada pela dinâmica e proveitosa administração do Sr. Comandante Amaral Peixoto, a quem o Estado do Rio deve notável surto de progresso e a quem êste Instituto rende reconhecida homenagem de gratidão pelos benefícios que dêle tem recebido.

Assim, estando presente o distinto colega Professor Dr. Alfredo Neves, jornalista e um dos mais proeminentes colaboradores do Sr. Interventor Amaral Peixoto, peço que me acompanheis, na pessoa do mesmo Professor, num brinde ao Governo do Estado do Rio com o pensamento alto para a nossa querida Pátria, na comunhão das nações da América e para o bem da Humanidade.

***Úlceras  
gastro-duodenais***



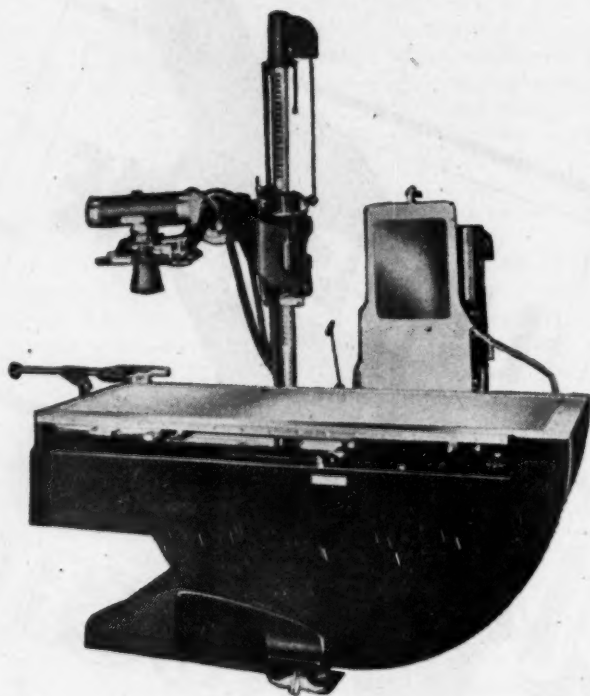
**Produtos ROCHE Químicos e Farmacêuticos S/A.**

**Av. Presidente Franklin Roosevelt, 115**

**Caixa Postal, 329 — Rio de Janeiro**

# APARELHO DE RAIOS X

## Westinghouse



Hospital São Jorge em São Paulo

*Lutz Ferrando*  
*Ótica e Instrumental Científico S.A.*

Rua Direita, 33 - Fones, 3-1062 e 2-4998  
SÃO PAULO



## História de uma instituição \*

*Dr. Vital Brazil*

A nossa Instituição, cujas novas instalações marcam um período de crescimento e progresso, é a expressão do labor contínuo e da experiência por longos anos acumulados.

Seu início foi extremamente modesto. Suas instalações precárias e improvisadas. Seus recursos financeiros reduzidíssimos. Seus trabalhadores em pequeno número, embora cheios de fé e confiança no futuro. Assim, foi se desenvolvendo lenta e progressivamente, arrostando as maiores dificuldades, em várias fases de sua existência. Momentos de desânimo, momentos de desfalecimentos, alternando-se com auras de coragem e de esperança. Hoje com a honrosa presença do Exmo. Sr. Presidente da República, a do Sr. Interventor do Estado do Rio, das altas autoridades e representantes das mais distintas classes sociais, temos o indizível prazer de inaugurar oficialmente este grande edifício e adequadas instalações projetadas e construídas sob a direção do jovem engenheiro arquiteto Alvaro Vital Brazil.

Não precisamos encarecer o esforço e o espírito de sacrifício despendidos para levar a bom termo, na época atual, essa obra, que representa as últimas conquistas em matéria de construção e instalação de laboratório de pesquisa e produção. Desejamos, entretanto, salientar que, além da harmonia e estreita cooperação dos técnicos com o arquiteto, tivemos a nos sustentar o sentimento confiança no futuro, para vencer toda a sorte de problemas e de dificuldades que surgiam a cada passo, como consequência da catástrofe da guerra.

O Instituto Vital Brazil, por sua organização é único no âmbito nacional. É um estabelecimento científico, tendo a seu crédito trabalhos de valor e de acentuada projeção social. Possui duas revistas das quais uma destinada, e exclusivamente, ao registro de trabalhos originais, realizados em seus laboratórios e outra vulgarização científica. Mantém na sua sede o serviço anti-rábico inteiramente gratuito para os pobres. Responde a consultas de ordem técnica e científica, contribuindo assim para elevação educacional em matéria de higiene e defesa sanitária humana e animal. Tem no seu programa a organização de vários cursos de aperfeiçoamento.

\* Discurso proferido por Vital Brazil ao ser inaugurado o novo edifício do Instituto Vital Brazil, em Niterói, a 11 de setembro de 1943.

Se vende os produtos que fabrica, tem nesse fato um dos maiores motivos de aprêço, porque, assim, não só presta serviço ao público, à classe médica e às autoridades sanitárias, como obtém os meios de sustentação, evitando ser pesado aos cofres públicos, antes contribuindo para êstes, com vultosa quantia.

O nosso Instituto modelou-se pelos grandes Institutos dos Estados Unidos, onde estabelecimentos dessa ordem são todos de iniciativa particular, limitando-se os oficiais, à função fiscalizadora, ao fornecimento de uma ou outra vacina reclamada pela defesa sanitária e sôros padrões, produtos êsses distribuídos gratuitamente. Tudo obedece ao princípio de que o Estado não deve assumir o caráter industrial, estabelecendo concorrência com empresas de natureza privada. Esta se exerce tão bem e tão a fundo que os produtos americanos saídos de seus numerosos laboratórios são os melhores e mais acreditados do mundo.

O corpo dos técnicos dos diferentes setores de fiscalização, subordinados aos Institutos oficiais é notável, não só pelo número, como pela orientação a que obedece.

O fiscal não é um inimigo do laboratório, que fiscaliza, mas um amigo, que coopera, sem transigir, exigindo de cada um o cumprimento rigoroso dos regulamentos. Em contacto dirêto com os técnicos do laboratório, acompanhando-lhes as experiências, está habilitado, em cada caso, a decidir com precisão e justiça, sôbre a aprovação de produtos novos ou sôbre qualquer modificação técnica aconselhada pelo progresso.

Com essa orientação, estimula o Estado o desenvolvimento industrial, aumentando progressivamente as fontes de riqueza, garantindo por outro lado os interesses da saúde pública.

Entre nós, infelizmente, apesar de possuímos uma lei fiscalizadora de produtos biológicos e farmacêuticos, nunca houve um serviço efetivo, garantidor dos altos interesses confiados à proteção dos dispositivos legais, brotando em todo território nacional laboratórios de tôdas as categorias. Felizmente sôbre o influxo da onda de progresso e do espírito renovador do atual Governo da República, está em elaboração um novo regulamento de fiscalização de produtos biológicos e farmacêuticos, cuja organização foi confiada a técnicos da mais elevada competência, a qual virá preencher a lacuna apontada, contribuindo, para o progresso e aperfeiçoamento da indústria de produtos biológicos e farmacêuticos.

\* \* \*

O edifício que ora se inaugura, foi projetado e construído em 4 anos e meio.

Consta de 4 pavimentos. O primeiro, térreo, consta de duas partes distintas. A primeira, destinada ao público. "Hall" de entrada, sala de espera, consultório médico, colheita de material, tratamento anti-rábico, portaria, almoxarifado, expedição de pro-

ciutos. A segunda, destinada aos empregados e a outras dependências.

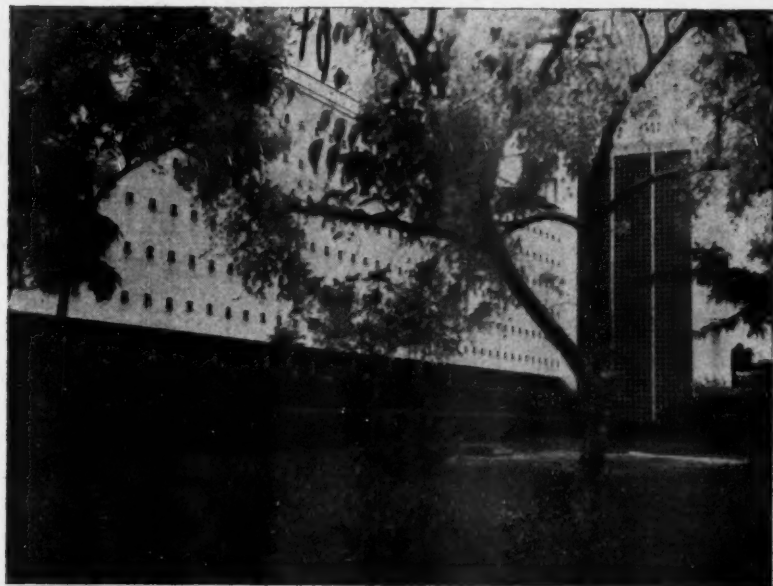
No primeiro andar estão instalados os laboratórios destinados a pesquisas.

O segundo andar é todo ele ocupado por seis laboratórios de pesquisas.

No terceiro e último andar, encontra-se a biblioteca com cerca de 5.000 volumes, sala de reuniões dos assistentes, gabinete do diretor, sala de desenho e fotografia, dormitório para assistente, gabinete de operações e biotério para pequenos animais em experiência.

### PROJEÇÃO DO INSTITUTO

O Instituto mantém intercâmbio científico com grande número de países da Europa e da América, quer por correspondência, quer por permuta de suas publicações. Exportou em tempos normais alguns produtos para Austria, Portugal, Espanha e Síria. Para os países da América exporta ainda vários de seus produtos, entre os quais ocupam lugar predominante os sôros anti-peçonhentos, anti-diftérico e anti-tetânico e os de medicina veterinária.



Aspecto do edificio do Instituto Vital Brazil em Niterói, Rio de Janeiro

## HISTÓRICO

A iniciativa do Dr. Raul de Moraes Veiga, ex-presidente do Estado do Rio, deve-se a instalação do Instituto, em Niterói, em julho de 1919. Formado de elementos destacados do Instituto Butantã, que acompanharam o respectivo diretor no seu novo empreendimento, o pessoal técnico administrativo constatava do seguintes funcionários: Dr. Dorival de Camargo Penteado, Dr. Otávio de Moraes Veiga, Dr. R. Arlindo de Assis, Sr. Augusto Esteves, Sta. Alvarina Brasil e Sr. José Marques. Funcionou provisoriamente durante os primeiros meses, no prédio da rua Gavião Peixoto, esquina da rua Mariz e Barros. Este primeiro núcleo de trabalho cresceu lenta e progressivamente até sua transferência para os terrenos de Olaria, onde devia ser instalado definitivamente o Instituto.

O nosso estabelecimento encontrou sempre o mais decidido apoio por parte do público, da classe médica e das autoridades tanto federais, como estaduais e municipais. Além do Dr. Raul Veiga, que pode ser considerado o fundador, deve o nosso Instituto a dois beneméritos estadistas fluminenses, grande soma de benefícios, — o Dr. Feliciano Sodré, que resolveu de modo inteligente e eficaz graves dificuldades em que se debatia nossa organização, e o Sr. comandante Ernani do Amaral Peixoto, que com espírito clarividente e progressista soube compreender o valor social e científico do nosso Instituto. A êle atribuímos, com nossas homenagens de gratidão, a fase atual de progresso que esta inauguração consagra.

A dedicação do pessoal técnico administrativo devemos, outrossim, uma grande parte do que somos hoje. Temos empregados que nos acompanham a longos anos, sempre fiéis ao cumprimento do dever. Alguns dêles eram jovens quando ingressaram nos nossos laboratórios. Hoje, são conceituados chefes de família.

Conta o Instituto com cerca de 25 técnicos entre médicos, farmacêuticos, químicos e estudantes de vários ramos de biologia.

Nossa organização está dividida em dois departamentos: um comercial e outro técnico científico.

O departamento técnico compreende três divisões: Medicina humana, Medicina veterinária e Química. O departamento, subordinado a um diretor técnico, tem à frente de cada divisão um chefe responsável. Cada divisão compreende várias seções.

Dentro desta organização técnica-científica, trabalha em franca e harmoniosa camaradagem completamente integrado, no interesse da Instituição, um conjunto de professores e jovens cientistas irmanados no alto dever de servir ao Brasil.

Com a inauguração do novo edifício, marcamos uma nova etapa no crescente progresso desta instituição, o que justifica

um exame retrospectivo no que tange o papel de nossa atuação, na defesa sanitária do homem e na proteção de nossos rebanhos.

Assim, examinaremos o que o I. V. B. tem produzido desde a sua fundação, em 1919, até o presente, focalizando apenas os mais importantes serviços de produção.

### SERVIÇO ANTI-RÁBICO

O serviço anti-rábico para o tratamento preventivo da raiva foi estabelecido em julho de 1919, coincidente com o início de nossas atividades. Da data da sua instalação a julho do corrente ano, 16.207 procuraram o serviço e 14.638 foram tratadas. A percentagem de curas foi de 99,066% e 0,034% de falhas no tratamento. Nas falhas estão compreendidos os casos de tratamento tardio e os de interrupção. Apenas, em um caso, foi reconhecida a falha. No começo foi adotado integralmente a técnica do Instituto Pasteur, com o emprêgo de medulas serializadas. Em 1935, o Dr. Vital Brazil Filho, de saudosa memória, então diretor do Serviço anti-rábico, adotou o método de Semple já consagrado, em vários países do mundo, por seus bons resultados. O emprêgo desse método possibilitou descentralização do serviço, permitindo a remessa da vacina a qualquer parte do território nacional, onde se fizesse sentir sua necessidade, trazendo, como consequência, grande economia do tempo e de dinheiro e o que é mais importante, permitindo iniciar prontamente o tratamento.

O Instituto já enviou para o interior depois da descentralização 311.823 empôlas de vacinas, correspondentes ao tratamento completo de 22.273 pessoas.

O tratamento no interior é sempre feito por médico responsável pelo mesmo, o qual fornece ao Instituto o necessário boletim de registro, com todos os dados informativos aproveitados para a estatística.

Atualmente a frequência média de pessoas que procuram o tratamento na sede do estabelecimento é de cem por mês.

### VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA DE USO ANIMAL

Epizootias rábicas vem se manifestando em caráter grave em várias regiões do território nacional, atacando intensivamente nossos rebanhos de bovinos, causando prejuízos de milhões de cruzeiros. Para lutar contra o mal, a Divisão de Medicina Veterinária, sob a direção do prof. Dr. Américo Braga, preparou uma vacina especial de uso veterinário, que tem dado excelentes resultados. Esta vacina que começou a ser fabricada em 1931, tem tido uma procura crescente por parte dos interessados, sendo que até julho do corrente ano, foram entregues ao consumo cerca de 3 ½ milhões de cc. correspondentes a 180 mil doses.



Esta vacina tem desempenhado papel importante na profilaxia da raiva humana, pois é empregada em larga escala, em todo território nacional, na imunização de cães que são os principais transmissores da raiva.

### FEBRE TIFÓIDE

Na luta contra as epidemia de febre tifóide, em diferentes época e regiões, o Instituto tem contribuído, de modo intenso e eficaz, com os meios conhecidos de combate, fornecendo tanto às autoridades sanitárias, como a particulares, vacinas de vários tipos. Prepara vacinas a serem empregadas por via oral e as de via parenteral.

As primeiras, de uso mais extensivo, por não darem reação alguma, as segundas preferidas para imunização das forças militares. O Instituto já forneceu cerca de 700 mil vacinações por via oral e 41 por mil por via parenteral.

### D I F T E R I A

Contra a difteria, que vem se alastrando num progressivo crescendo no meio infantil, verificando-se nas escolas, percentagens não pequenas de portadores de germes, o I. V. B. tem pôsto à disposição da classe médica e das autoridades sanitárias dois elementos de combate, a anatoxina e o sôro. A primeira, concentrada e purificada, segundo os mais recentes processos de técnica, tem tido a melhor aceitação. O sôro anti-diftérico entregüe ao consumo, sob tipos diferentes, sendo alguns dirêtos — não concentrados — e outros purificados e concentrados, tem merecido sempre a preferência da classe médica.

O processo de concentração, permitindo a diminuição do volume em proveito do aumento do número de unidades, faculta ao clínico o emprêgo de menor quantidade de sôro e maior eficiência do mesmo, evitando ou diminuindo as reações alérgicas. O Instituto já preparou e entregou ao consumo sôro anti-diftérico expresso em cerca de 1 bilhão e meio de unidades anti-tóxicas.

### PESTE BUBÔNICA

A peste bubônica desde a sua primeira invasão em 1899 tem se mantido em caráter esporádico, fazendo erupções intermitentes em várias regiões do nosso território.

Tais eclosões maléficas têm sido prontamente sufocadas, graças à rápida ação das autoridades sanitárias. O nosso estabelecimento, sempre prevenido para prestar seu concurso na defesa sanitária, teve a oportunidade de fornecer, em diferentes ocasiões, cerca de 44.575 empôlas de sôro.

## DISENTERIA

A disenteria é endêmica entre nós, causando não pequena perda de vidas. Além das medidas gerais de higiene, tem papel de relevância e emprêgo do sôro anti-disentérico. O Instituto já forneceu dêsse produto cêrca de 100 mil empôlas.

## OFIDISMO

Por motivos bem compreensivos tem sido êste, um assunto a que o Instituto vem dedicando a melhor atenção. No comêço do seu funcionamento, conseguiu do Govêrno do Presidente Epitácio a criação de alguns postos anti-ofídicos que funcionam com pleno êxito nos Estados da Bahia, Paraíba, Goiás e Mato Grosso. Estes postos tinham por objetivo distribuir os sôros anti-peçonhentos preparados pelo Instituto, em permuta de serpentes, que aos mesmos eram enviadas pelos agricultores.

Durante seu funcionamento foram magníficos centros de educação e instrução dos agricultores, quanto aos meios de defesa contra o ofidismo. O Instituto já entregou ao consumo cêrca de 500 mil empôlas de sôros anti-peçonhentos, que representa a quantidade total de sua produção, pois não conseguimos, bem a nosso pesar, normalizar esta, com a procura, sempre crescente, dessa maravilhosa terapêutica.

## TÉTANO

O tétano, que resistira nos primeiros tempos da soroterapia, à ação curativa do sôro específico, é hoje considerado perfeitamente curável pelo emprêgo dêsse valioso recurso terapêutico, com a condição de se dispor de sôro de elevado teor anti-tóxico e de usá-lo por via raqueana. O nosso estabelecimento tem contribuído, em larga escala, para o combate a essa infecção, não só pelo fornecimento de sôros curativos de alto valor, como pelo de sôros profiláticos. Já entregou ao consumo cêrca de dois milhões e meio de unidades anti-tóxicas.

## PRODUTOS EMPREGADOS NA DEFESA NACIONAL

Importante tem sido a contribuição do Instituto na defesa dos rebanhos, pelo fornecimento de sôros e vacinas contra as principais epizootias que determinam incalculáveis prejuízos à economia nacional.

### FEBRE AFTOSA

A febre aftosa estende sua devastação de norte ao sul do país, causando danos à economia nacional, principalmente sobre a produção do leite. Trata-se de uma doença de difícil combate, pelos processos imunológicos, por não conferir sólida imunidade, obrigando a repetir-se pelo menos uma vez por ano o emprêgo dos recursos. Além disso, tanto o sôro, como a vacina, são de preço elevado, pois seu preparo exige o emprêgo de bovinos, o que dificulta o seu uso em maior escala. Ainda assim, são as duas armas de que dispõe a ciência para combater a aftosa. Tanto o sôro como a vacina, devem ser empregados preventivamente de acôrdo com as circunstâncias. Temos entregue ao consumo a partir de 1934 cêrca de 5 mil litros de sôro e 8 mil litros de vacina.

### PESTE DA MANQUEIRA OU CARBÚNCULO SINTOMÁTICO

E' bem conhecido dos criadores o perigo da manqueira, exigindo a vacinação preventiva do gado pelo menos uma vez, por ocasião da desmama, sendo aconselhável a repetição da vacina, no prazo de um ano. A nossa vacina, que começou a ser entregue ao consumo em 1934, tem tido ótima aceitação, crescendo progressivamente a sua procura. Já entregamos ao consumo, cêrca de 7 milhões de doses.

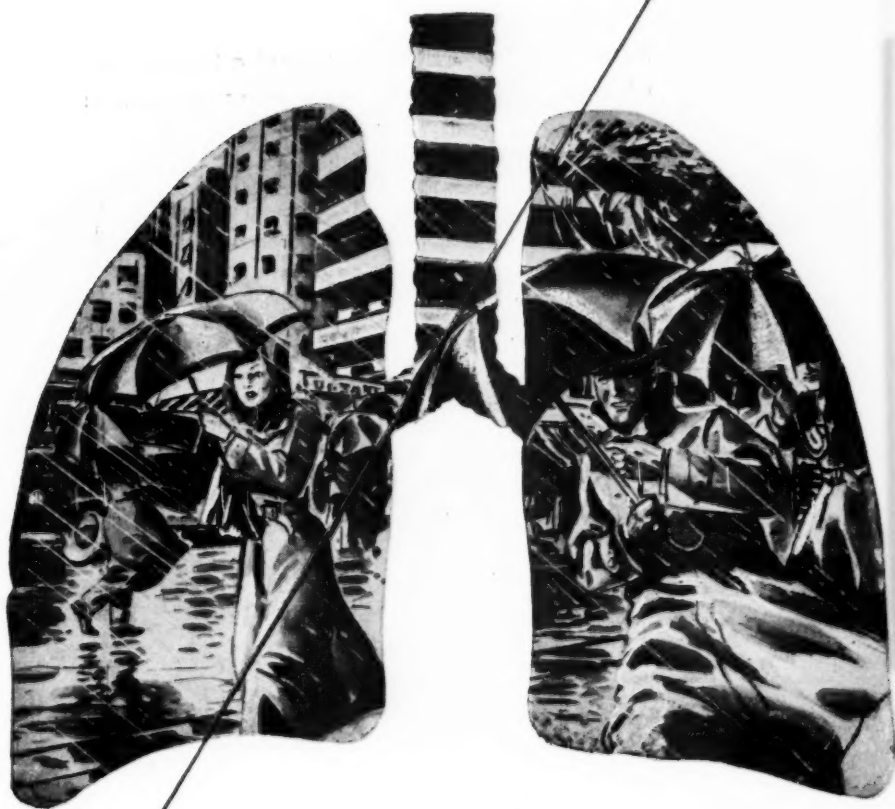
### CARBÚNCULO VERDADEIRO OU HEMÁTICO

Esta doença transmissível ao homem, pode atacar não só o gado bovino, como várias outras espécies de animais, tais como ovinos, equinos e suínos. A vacinação dá bons resultados com a condição de ser repetida e bem conduzida. No caso de falha da vacina, ainda há o recurso do sôro anti-carbunculo. Desde 1934, o Instituto entregou ao consumo cêrca de 3 milhões de doses de vacina.

### PESTE SUÍNA

Com a importação de animais de raça, da Europa, e da Norte América, trouxemos, para o nosso país, êste mal, que de tal modo se tem disseminado por todo o território nacional que hoje se pode afirmar não haver recanto do Brasil completamente isento da peste suína ou batedeira. Os prejuízos têm sido incalculáveis, trazendo grande desânimo aos centros criadores. O único meio eficiente, de lutar contra a doença, é a proteção dos

# *GRIPE*



# TRANSPULMIN

# TRANSPULMIN

Solução oleosa à 3 % de quinina básica, cânfora e óleos etéreos.

Para o quinino-terapia parenteral e indolor das  
afecções inflamatórias das vias respiratórias :

Gripe, bronquite aguda e crônica, pneumonia, bronco-  
pneumonia, bronquiectasia, abscesso pulmonar, etc.

## PROFILAXIA DA PNEUMONIA POST-OPERATÓRIA

### APRESENTAÇÃO:

Caixa com 3 ampolas de 1,2 cm<sup>3</sup>

"	"	6	"	"	"
"	"	12	"	"	"
"	"	75	"	"	"
"	"	250	"	"	"



*Farmaco Ltda*

Rua Dom Gerardo, 42 - 2.º

Telefone 23-2610

Caixa Postal 3107

RIO DE JANEIRO



leitões, por ocasião da desmama, pelo emprêgo do sôro "antipestis", obtido pela imunização dos suínos adultos, contra virus de várias procedências e atividades. Desde 1933, o Instituto prepara este sôro, já tendo entregue ao consumo cerca de 4.500 litros, correspondentes a 900 mil doses.

Eis, em rápida síntese, a produção do I. B. V., em função defesa da saúde e de uma parte importante da riqueza nacional.

Do ponto de vista de sua atividade científica o nosso Instituto tem sido um prolongamento do Butantã.

Na primeira fase de sua existência, continuou aqui estudos iniciados naquele estabelecimento. Chamado, em 1924, para, em comissão, dirigir novamente o Butantã, continuamos naquela casa, pesquisas aqui iniciadas sobre animais venenosos. Quando em 1927, regressamos a este Instituto, trouxemos assuntos e trabalhos inacabados que foram aqui completados.

Os trabalhos do Instituto são registrados nos Arquivos do Instituto Vital Brazil e no Boletim. Cerca de 100 trabalhos foram publicados. Os Arquivos do Instituto Vital Brazil foram editados de julho de 1923, a abril de 1927. Em setembro desse ano foram substituídos pelo nosso Boletim que continua a ser publicado. A Biologia Médica foi fundada em 1934.

Contribuíram com trabalhos para essas publicações os seguintes técnicos do Instituto:

O Prof. Dr. Arlindo de Assis com muitos artigos originais sobre bacteriologia.

O Dr. J. Vellard com artigos sobre biologia.

O Dr. Dorival de Camargo sobre soroterapia.

O Dr. Miguelote Viana sobre bacteriologia.

O Dr. Ortiz Patto sobre bacteriologia.

O Dr. Vital Brazil Filho, sobre bacteriologia e soroterapia.

O Dr. Américo Braga sobre patologia, animal, bacteriologia, soroterapia, cultura de tecidos e cito-biologia.

O Dr. Rui Vital Brazil sobre química biológica.

O Prof. Dr. Otilio Machado sobre biologia.

O Dr. Romero Cunha sobre imunidade.

O Dr. Oscar Penteado sobre imunidade.

O Dr. Osvaldo Vital Brazil, em colaboração, sobre plantas curarizantes.

\* \* \*

No atual momento de lutas, por que passa a humanidade, em que se nos afigura que todo mundo só pensa em guerra, só trabalha para a guerra, é confortador observar que a Ciência — Fôrça propulsora e criadora — não arrefeceu, não diminuiu sua atividade, antes, aumentou consideravelmente sua ação, não só para os fins de ataque e defesa, — como para os fins superiores que pairam muito acima dos elementos de destruição.

Grandes centros continuam a trabalhar pela ciência, em plano superior, na solução dos problemas da biologia e da medi-

cina, conquistando palmo a palmo, o terreno de novos conhecimentos, rasgando novos horizontes e curiosidades científicas.

O estudo da lepra, da tuberculose, do câncer, da malária e da sífilis, continua na ordem do dia, prendendo a atenção de centenas de laboratórios e hospitais e de milhares de investigadores.

As viroses, tanto do domínio da patologia humana, ou como no da medicina veterinária, têm sido objeto de inúmeros e proveitosos estudos. As investigações sobre as vitaminas, sobre estados alérgicos e sobre as micoses têm nos permitido dar classificação mais correta a certos estados patológicos, fornecendo-nos concludentemente elementos para ação terapêutica eficaz.

O Brasil não só tem acompanhado de perto esse movimento científico, como vem, com ele, colaborando com entusiasmo e eficiência. Nossas revistas médicas já registam trabalhos originais de certo valor, dando-nos a impressão de maior confiança nas próprias forças, indicando que estamos no bom caminho, para obtenção, em próximo futuro, de nossa independência científica. Nossas possibilidades são enormes. Possuímos uma flora riquíssima em vegetais de reconhecida terapêutica, os quais não foram ainda convenientemente estudados e estão a desafiar a curiosidade dos nossos jovens investigadores.

O emprêgo do veneno de origem animal em terapêutica abre um campo enorme para investigações proveitosas pois o nosso país é particularmente abundante em espécies peçonhentas.

O nosso Instituto, dispondo de um corpo técnico onde se encontram jovens e inteligentes investigadores, procura no limite de suas possibilidades desenvolver um programa de estudos, que vem sendo registrado no nosso Boletim.

No domínio da indústria química, o I. V. B. tem possibilidade de, em próximo futuro, desenvolver um largo programa de realizações, com o aproveitamento de matéria prima nacional, contribuindo desta sorte, para diminuir a importação de grande número de produtos de consumo interno.

Agradeço muito penhorado o comparecimento do Exmo. Sr. Dr. Getúlio Vargas, digníssimo Presidente da República, do Sr. Interventor Comandante Ernani do Amaral Peixoto, das altas autoridades federais, estaduais e municipais, dos representantes das Instituições Científicas e Ensino e bem assim as da Imprensa.

Com as responsabilidades de um longo passado dedicado inteiramente aos trabalhos de laboratório, cercado pelo carinho de discípulos e amigos, conto viver ainda alguns anos, para assistir a realização do programa social, científico, humanitário e patriótico, traçado nesta locução.

Para tanto espero que cada funcionário desta casa, com os olhos fitos no emblema da pátria, cumpra com o seu dever.

## Insuficiência córtico-supra-renal: PERCORTOL

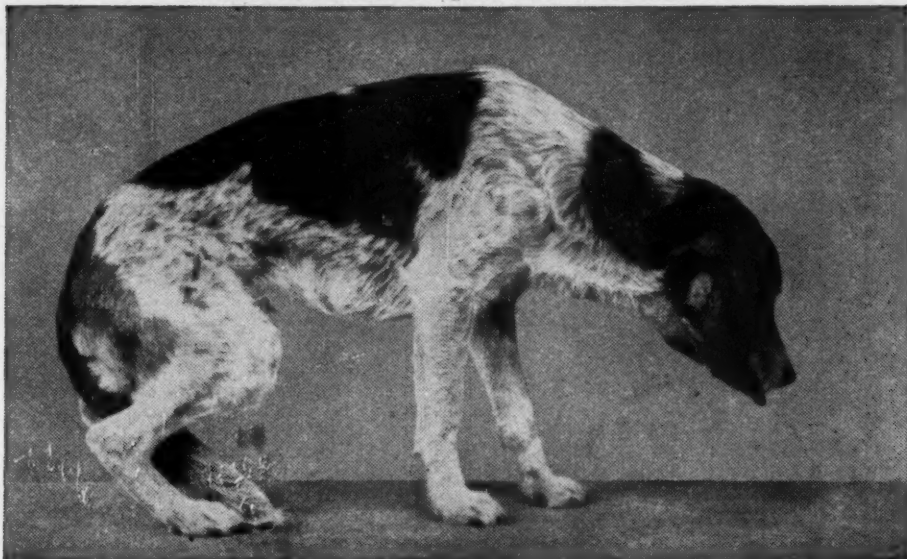


Fig. A - Cão epinefrectomizado, em grave estado de insuficiência córtico-supra-renal, 5 dias após a interrupção da terapêutica de substituição pelo Percortol.

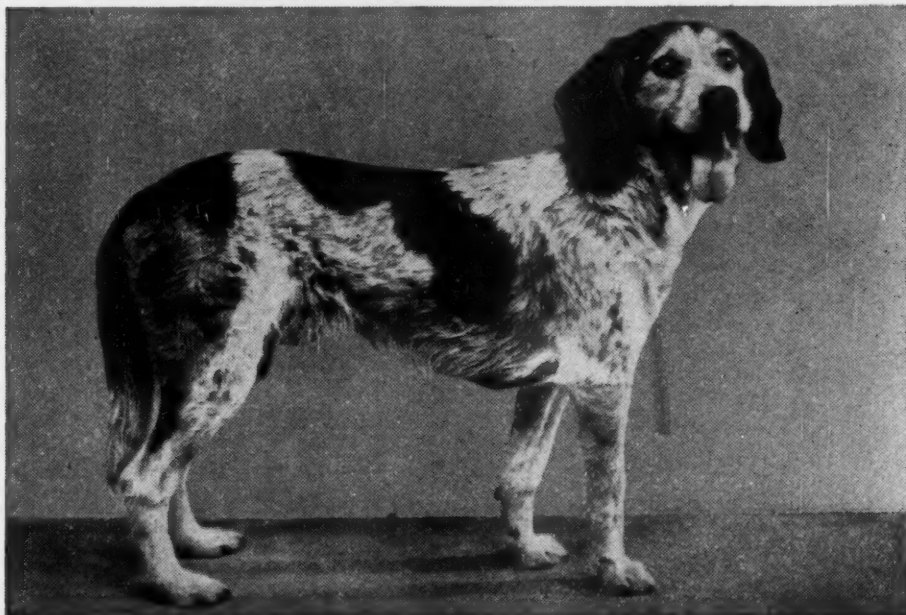


Fig. B - Estado do animal após tratamento das graves condições de insuficiência (fig. A) com Percortol hidrossolúvel. Foram administrados 85 mg. de Percortol hidrossolúvel por via subcutânea, simultaneamente com 120 cm3 de solução fisiológica de cloreto de sódio por via intravenosa. A fotografia mostra o animal 6 horas depois do tratamento, em estado de perfeita compensação.

## PRODUTOS QUÍMICOS CIBA S. A.

RIO DE JANEIRO - Av. Venezuela, 110 - C. P. 3437

SÃO PAULO

Av. Brig. Luiz Antonio, 389/395 - C. P. 3678

PORTO ALEGRE

Avenida Alberto Bins, 400 - C. P. 1471

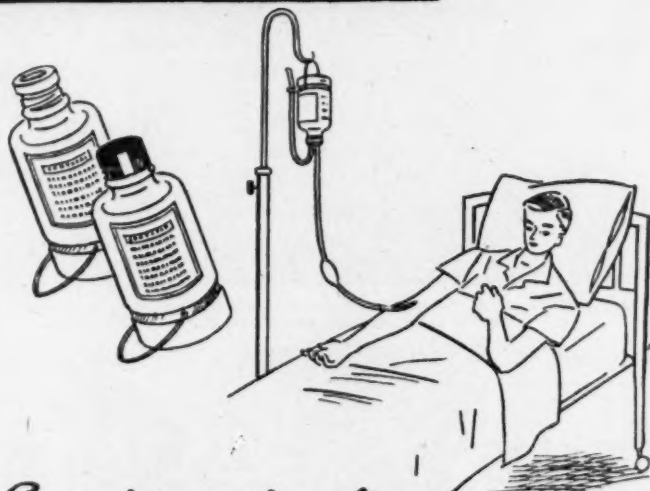
BELO HORIZONTE

Rua dos Caetés, 871 - C. P. 123

RECIFE

Rua 7 de Setembro, 128 - C. P. 439

# SUBTOSAN



## *Sucedâneo do plasma sanguíneo*

Perfeita conservação por  
tempo indeterminado  
Boa tolerância do organismo  
Facilidade de emprego

Comodidade de transporte  
e aprovisionamento  
Tratamento econômico  
Supressão da determinação  
dos grupos sanguíneos



*A marca de confiança*

*SSS*

## PRODUÇÃO MÉDICA DE SÃO PAULO

### Associação Paulista de Medicina

DEPARTAMENTO DE NEURO-PSIQUIATRIA, em 5 de junho de 1950

Presidente: Dr. João Batista dos Reis

**Hematomelia espontânea. Estudo de um caso clínico** — Dr. Orestes Barrini. Paciente de 44 anos, que apresentou, em dezembro de 1947, súbita síndrome de lesão transversa da medula cervical, que melhorou rapidamente, deixando uma monoparesia espástica esquerda, atingindo predominante o membro superior, e hipostesia superficial à direita, de C<sub>5</sub> para baixo, ao lado de hipostesia superficial à esquerda, na área C<sub>5</sub> a C<sub>8</sub>, bem como distúrbios tróficos e dolorosos no membro superior esquerdo; os distúrbios da motricidade, sensibilidade e trofismo do membro superior esquerdo regrediram nitidamente, com relativa rapidez.

Após estudo das diversas possibilidades etiológicas, concluiu-se pela hipótese de hematomelia espontânea da medula cervical esquerda.

O trabalho foi comentado pelo Dr. Antonio Branco Lefèvre, que ressaltou o caráter prático desta apresentação, que traz ao conhecimento da casa uma eventualidade clínica que, sem ser rara, é, em geral, olvidada pelos clínicos ao estudarem as síndromes medulares baseados na idéia falsa de que os acidentes vasculares medulares obedecem a uma patogenia muito diversa daquela dos acidentes encefálicos.

DEPARTAMENTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL,  
em 6 de junho de 1950

Presidente: Dr. Firmino de Oliveira Lima

**Dados atuais sobre a distribuição de triatomídeos e moléstia de Chagas no Estado de São Paulo** — Dr. José Lima Pedreira de Frei-

tas. O autor apresenta uma revisão da literatura sobre a distribuição geográfica de triatomídeos e moléstia de Chagas no Estado



### Laboratório de HORMOTHERAPIA

## Aché

ESCRITÓRIO EM S. PAULO — TEL.: 4-6462  
Rua Xavier de Toledo, 84 - 4.º

#### Hormohepatino Masculino

Soro Hormônico Masculino  
ativado com extratos hepáticos

#### Hormohepatino Feminino

Soro Hormônico Feminino  
ativado com extratos hepáticos

Indicado nas insuficiências hepáticas, intoxicações, cirrose alcoólica, morfismo, psicoses e perturbações nervosas. É indicado também nos casos de diabetes hepáticas, nas múltiplas e várias manifestações do artrismo. — Dose: Uma ampola diariamente (INTRAMUSCULAR)



de São Paulo, acrescentando os novos dados que pôde reunir desde 1945. Organiza um mapa em que são assinalados todos estes dados de acôrdo com os municípios a que eles se referem.

Considerando-se os 369 municípios do Estado de São Paulo, já foram assinalados tritomídeos em 130 deles (35,3%), sendo que 72 (19,5%) infectados pelo "*Trypanosoma cruzi*". O autor recebeu triatomídeos de 51 municípios, em 37 deles encontrando exemplares infectados. A exceção do município de Santana do Parnaíba, procedente do qual examinou 290 exemplares, em todos os outros em que não encontrou insetos infectados, o número de examinados foi muito pequeno.

O autor capturou 12.530 triatomídeos, dos quais 11.515 (91,9%) eram "*T. infestans*", 927 (7,4%) "*P. megistus*", 87 (0,7%) "*T. sordida*" e 1 "*T. osvaldoi*". As percentagens de infecção verificadas foram 26,9% entre 4.772 exemplares de "*T. infestans*" examinados; 13,5% entre 200 exemplares de "*P. megistus*" examinados; e 9,5% entre 63 exemplares de "*T. sordida*" examinados.

Em 26 municípios do Estado já foram assinalados casos humanos autóctones de infecção pelo "*T. cruzi*" e, em 5, animais naturalmente infectados (cão, gato ou gambá).

Comentários — Dr. Tito Lopes da Silva: Tive conhecimento de um caso de Bayma em Ribeirão Preto, em 1914.

Dr. Victor Araujo Homem de Mello: Pergunto qual o critério mais seguro para o levantamento epidemiológico da moléstia de Chagas em determinada região.

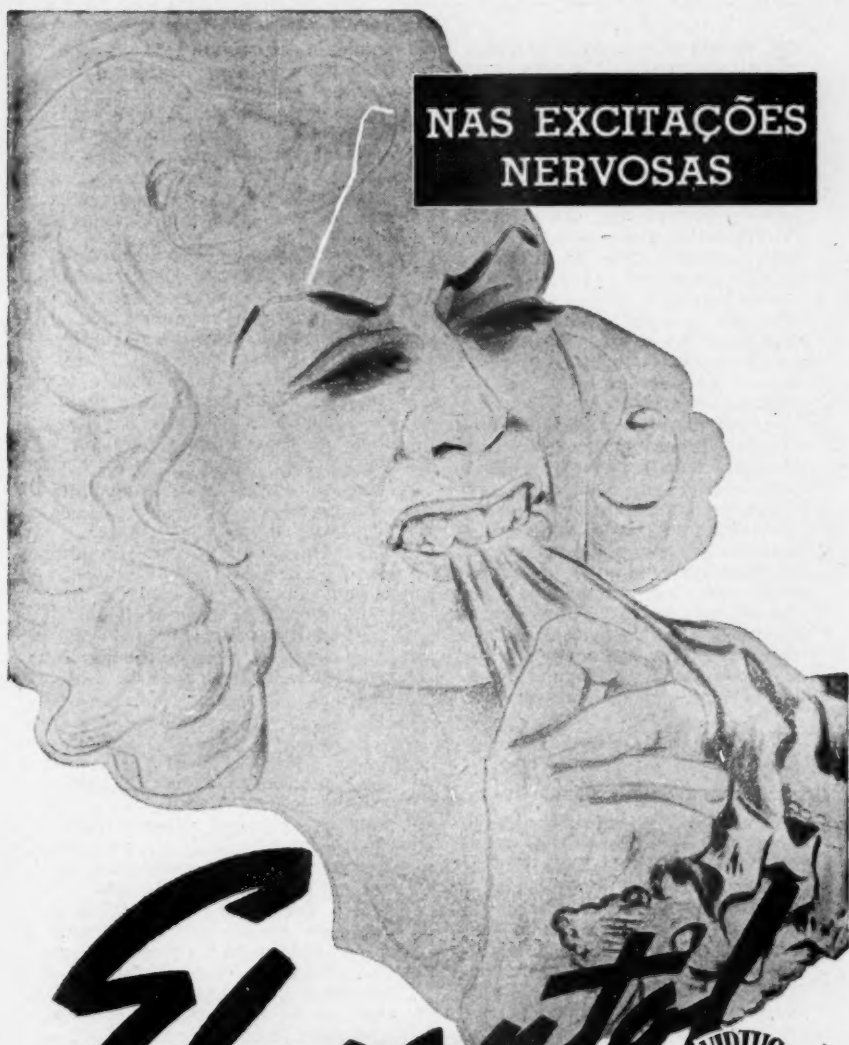
Dr. Firmino de Oliveira Lima: Pergunto se o autor tem notícia do encontro do "*P. geniculatus*" em Prainha e Guarujá, do qual tenho referência.

Dr. José Lima Pedreira de Freitas: Ao Dr. Tito Lopes da Silva respondendo que, de fato, Bayma descreveu um caso em Ribeirão Preto; pela leitura do seu trabalho verifiquei, porém, que se tratava de uma forma crônica, sem qualquer

dado quanto à procedência; esse o motivo pelo qual deixei de incluir este e outros casos, referidos na literatura, em meu trabalho. Ao Dr. Victor Araujo Homem de Mello informo que sempre foi objeto de minha preocupação demonstrar a presença e a incidência da moléstia de Chagas nas zonas pesquisadas. Para isso costumo fazer os seguintes levantamentos: a) das casas (tipo de construção); b) dos habitantes (exame clínico e parasitológico); c) dos animais domésticos (exame para pesquisa do "*T. cruzi*"); d) pesquisa de triatomídeos infectados. Paralelamente, procuro realizar, quando possível, o levantamento dos animais silvestres. Outras vezes, como fizemos em Itaporanga, procuro verificar a incidência da moléstia em grupos de escolar pelo xenodiagnóstico e pela reação de fixação do complemento; aí obtive cerca de 27% de positividade. Pesquisa semelhante fiz em São Carlos e Brotas. Mais recentemente, em Marília e Tupã, examinei 250 crianças e estes resultados ainda estão sendo apurados. Penso que a reação de fixação do complemento nos moradores do xenodiagnóstico nos animais domésticos e o exame dos triatomídeos encontrados no local, permitem adquirir uma idéia bem completa a respeito da moléstia de Chagas numa determinada região. Ao Dr. Firmino de Oliveira Lima digo que gostaria de saber, com certeza, as referências a respeito do encontro do "*P. geniculatus*" nas localidades citadas, pois as desconheço.

**Tratamento da malária pelo Camoquin e Nivaquine em dose única.** — Dr. David Coda. — Após fazer apanhado da literatura sobre o tratamento da malária pelo Camoquin, o autor relata os resultados de suas observações em 121 doentes. Do qual lhe foi dado observar pôde chegar às seguintes conclusões: a) o Camoquin é um bom medicamento antimalárico, no que diz respeito à facilidade de manuseio, dose única e efeito imediato sobre as manifestações clínicas da doença; b) as "recai-

NAS EXCITAÇÕES  
NERVOSAS



**Eccantol**

NEURO-SEDATIVO  
ANTI-ESPASMÓDICO  
ANTI-CONVULSIVANTE



---

MEDICAMENTOS ALOPATICOS NACIONAIS S/A.  
Rua Ruy Barbosa, 377 — Tel. 3-3426

das" observadas após o emprego do Camoquin, são peculiares, também, aos demais antimaláricos em uso corrente; c) a ação do Camoquin se faz sentir com a mesma intensidade, tanto sobre as formas assexuadas, como sexuadas de ambos os plasmódios; d) os doentes tratados tinham suas idades entre 45 dias e 66 anos, não se verificando nenhum caso de intolerância medicamentosa; e) não se observou a repetição dos acessos febris após a ingestão do medicamento e a febre, quando presente no momento do tratamento, desapareceu poucas horas depois, no máximo 10 horas.

No que diz respeito à Nivaquine, o autor apresenta os seus primeiros resultados no emprego desse medicamento em dose única, em 15 doentes. Em resumo, pôde observar o seguinte: a) a Nivaquine demonstrou ser um medicamento perfeitamente tolerado; b) o medicamento agiu, ao mesmo tempo, sobre os esquizontes e sobre os gametócitos do "P. vivax"; c) não houve repetição dos acessos febris após a ingestão da droga e, quando a febre estava presente, no

momento do tratamento, desaparecia poucas horas depois; d) os doentes com formas circulantes do plasmódios, após 48, 72 e 96 horas da ingestão do medicamento não apresentavam sintomas clínicos da doença; e) não foram observadas recaídas; f) a idade dos doentes tratados variou de 1 a 73 anos.

**Comentários** — Dr. José Lima Pedreira de Freitas: Conforme foi publicado recentemente, Gobel verificou que a Pentaquina, que é também um derivado quinoleico, se mostrou ativa contra o "T. cruzi". Gostaria de saber se o autor tem alguma notícia sobre a possível ação do Camoquin e da Nivaquine sobre o mesmo parasito.

Dr. Victor Araujo Homem de Mello: Gostaria de saber qual foi o tempo mínimo de observação dos doentes.

Dr. David Coda: Ao Dr. José Lima Pedreira de Freitas respondendo que não conheço qualquer trabalho realizado nesse sentido. Ao Dr. Victor Araujo Homem de Mello informo que o tempo mínimo de observação foi de 6 meses e o máximo, de 15 meses.

#### DEPARTAMENTO DE CIRURGIA, em 13 de junho de 1950

Presidente: Dr. Daher E. Cutait

**Tratamento do hipertireoidismo** (simpósio). — Profs. Alípio Corrêa Neto, Eurico da Silva Bastos, Antonio Bernardes de Oliveira e Drs. Nicolau de Moraes Barros Filho, Luciano Decourt e Emílio Mattar. — O Departamento de Cirurgia formulou, previamente, perguntas de ordem cirúrgica e de ordem clínica, que foram respondidas pelos simposistas em plenário. Foram as seguintes as perguntas de ordem cirúrgica:

1.ª pergunta — Que anestesia prefere para as intervenções sobre a tireóide? Quais as razões para essa preferência?

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Neto: Segui, na indicação da anestesia para a cirurgia da tireóide, a própria evolução e progresso da anestesia loco-regional. Depois

passei a empregar a geral (inalação), porque entendo que se deve suprimir toda a possibilidade de trauma psíquico ao doente.

Prof. Eurico da Silva Bastos: A indicação da anestesia, em nossos casos de cirurgia da tireóide, tem sido diversa nos dois Serviços que dirigimos. Em nossa enfermaria no Hospital N. S. Aparecida, usamos a anestesia loco-regional, após conveniente pré-medicação com nembutal e morfina-atropina. Em nosso serviço particular adotamos a anestesia intravenosa, pelo tionembutal, com maior frequência, e geral por inalação com menor frequência.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Usamos em nosso Serviço a anestesia local 188 vezes, a intravenosa pelo tionembutal 40 vezes, e por inalação 8 vezes, num total de 236 operações. A preferência pela

anestesia local baseia-se no seguinte: a) embora não universal, é suficiente; b) dá campo claro, sem sangue; c) facilita a dissecação; d) permite o controle do recorrente; e) associa-se à infiltração, penicilina, o que garante contra infecções e supurações pela presença de fios de algodão.

2.<sup>a</sup> pergunta. — Qual o tipo de operação que pratica nos casos de: a) bócio tóxico difuso; b) bócio tóxico multinodular; c) bócio tóxico com nódulo único solitário?

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: Nos bócios tóxicos difusos faço a tireoidectomia subtotal; no hipertireoidismo nodular múltiplo, também; no hipertireoidismo nodular único faço a enucleação, ou seja, a retirada do nódulo; neste último caso, entretanto, às vezes é necessário reoperar o doente. Muito excepcionalmente faço a ligadura das artérias tireóides superiores quando as condições do doente são más.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: É a seguinte a relação das operações para os três tipos de afecções: a) Bócio tóxico difuso — lobectomia subtotal bilateral em 1 tempo (73); idem em dois tempos (28); lobectomia unilateral (13). Sou adepto da operação em dois estágios, e mesmo ultimamente continuo a empregá-la em alguns casos. b) Lobectomia subtotal bilateral em 1 tempo (25); idem em 2 tempos (13); lobectomia unilateral (21); essas operações foram feitas em bócios tóxicos multinodulares. c) Bócio tóxico único — enucleação do nódulo (22).

Dr. Nicolau de Moraes Barros Filho: Nos bócios difusos ou multinodulares, tóxicos, praticamos sempre a tireoidectomia subtotal ampla, deixando cerca de 2 g de tecido glandular de cada lado da traquéia e removendo totalmente o istmo e a pirâmide de Lalouette, quando presente. Nos casos de hipertireoidismo com um nódulo único na tireóide, a conduta cirúrgica depende da capacidade funcional deste nódulo; se se trata de nódulo hiperfuncionante, isto é, de verdadeiro adenoma tóxico, a

operação deve consistir apenas na excisão do nódulo; entretanto, se a hiperfunção não depende do nódulo, cuja presença é puramente incidental, mas sim do tecido tireóideo extranodular, a operação indicada é a tireoidectomia subtotal. Para se formar juízo sobre a capacidade funcional de um nódulo solitário da tireóide, existem dois processos: o iodo radiativo e a aparência macroscópica da glândula no decorrer do ato cirúrgico. O iodo radiativo, do mesmo modo que o iodo inativo, é absorvido pela tireóide onde se acumula em maior quantidade nos pontos em que a atividade funcional for mais acentuada e a distribuição do iodo radiativo pode ser determinada com precisão pelo contador de Geiger-Müller aplicado sobre o pescoço. O exame macroscópico da glândula durante o ato cirúrgico é um método muito menos preciso de que o precedente: quando se trata de um verdadeiro "adenoma tóxico", solitário, o lobo glandular não atingido se apresenta diminuído de tamanho, de consistência mole e de cor mais clara do que o normal, alterações estas que denunciam atrofia por falta de uso.

3.<sup>a</sup> pergunta — Como material de sutura e de hemostasia usa fios absorvíveis ou inabsorvíveis?

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: Uso sistematicamente o algodão; antes, usava o catgut. Geralmente, há boa tolerância no algodão, porém, algumas vezes há intolerância por infecção e fistula. Isso é, quase sempre, controlado com facilidade pela retirada dos fios.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Num total de 236 operações, usei catgut em 175, Plastigut em 24 e algodão em 37. Os dois primeiros tipos de fios foram abandonados, sendo que prefiro hoje o algodão.

Prof. Eurico da Silva Bastos: Para hemostasia dos planos superficiais e da superfície da glândula uso a eletrocoagulação. Para a ligadura dos pedículos glandulares e como material de sutura emprego o fio de algodão. Não emprego

a penicilina, quer localmente, quer parenteralmente, e também não dreno sistematicamente. Nem por isso tenho observado intolerância aos fios de algodão com formação de fistulas.

4.a pergunta. — Qual a incidência de paralisias do recorrente nas operações por hipertireoidismo? Especifique quais os cuidados de técnica para preveni-las, e qual o tratamento.

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: Infelizmente, não posso dizer com segurança a incidência de paralisias do recorrente. As lesões definitivas do recorrente não chegam a 1%. As paralisias transitórias advêm de hematomas ou manobras traumáticas, e isto é mais frequente. Em 2 casos tive paralisia definitiva, bilateral, das cordas vocais. Para evitar a lesão dos recorrentes há duas condutas: 1) dissecação do recorrente; 2) não fazer pinçamentos em massa, seccionando a glândula em sua parte visível. Na minha experiência a procura do nervo recorrente é sistemática. Isso, porém, às vezes é difícil e então é preferível não insistir. Mantemo-nos assim com atitude eclética.

Prof. Eurico da Silva Bastos: No nosso Serviço gratuito do Hospital N. S. Aparecida, o número de paralisias do recorrente no transcurso das tireoidectomias atingiu a 10,9%, ou seja, 9 casos em 82 intervenções, todas paralisias transitórias. Para evitar a lesão dos recorrentes tomamos os seguintes cuidados: 1.º conservação de um segmento da glândula na sua face posterior; 2.º dissecação extracapsular da glândula; 3.º evitar as trações fortes; 4.º evitar a exteriorização excessiva dos lobos; 5.º a sutura do restante da glândula não deve ser feita com pontos profundos. A dissecação dos nervos recorrentes nem sempre é possível, na prática, levando-se em conta o volume do bócio e as anomalias anatômicas.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Tivemos 2 casos de lesão do recorrente em 195 pacientes, que sofreram 236 operações. Um dos casos trata-se de lobectomia por

bócio multinodular e o outro, intervenção por recidiva de bócio tóxico multinodular. Tive um caso de lesão do ramo externo do nervo laríngeo superior, confirmado pela laringoscopia. Nunca tive caso de paralisia bilateral.

Dr. Nicolau Moraes Barros Filho: Em uma série de 70 tireoidectomias consecutivas, pessoais, por hipertireoidismo, observamos 5 paralisias do nervo recorrente (7%). Estas 5 paralisias foram todas unilaterais, algumas seguramente definitivas, pois que se mantêm inalteradas, apesar de decorridos muitos meses da operação, outras, paralisias recentes e podem regredir no futuro, o que é frequente observar-se. Como cuidados técnicos para reduzir a incidência de lesões do nervo recorrente recomendamos: a) hemostasia tão perfeita quanto possível com a ligadura das quatro artérias tireóideas, sendo que as tireóideas superiores são ligadas em seus ramos terminais e as tireóideas inferiores, em pleno tronco, antes da ramificação terminal; b) a visualização dos recorrentes, antes de se proceder à secção do parênquima glandular.

5.a pergunta. — Usa a laringoscopia pósoperatória sistematicamente em todos os casos, ou só quando suspeita uma paralisia de corda vocal pela disfonía?

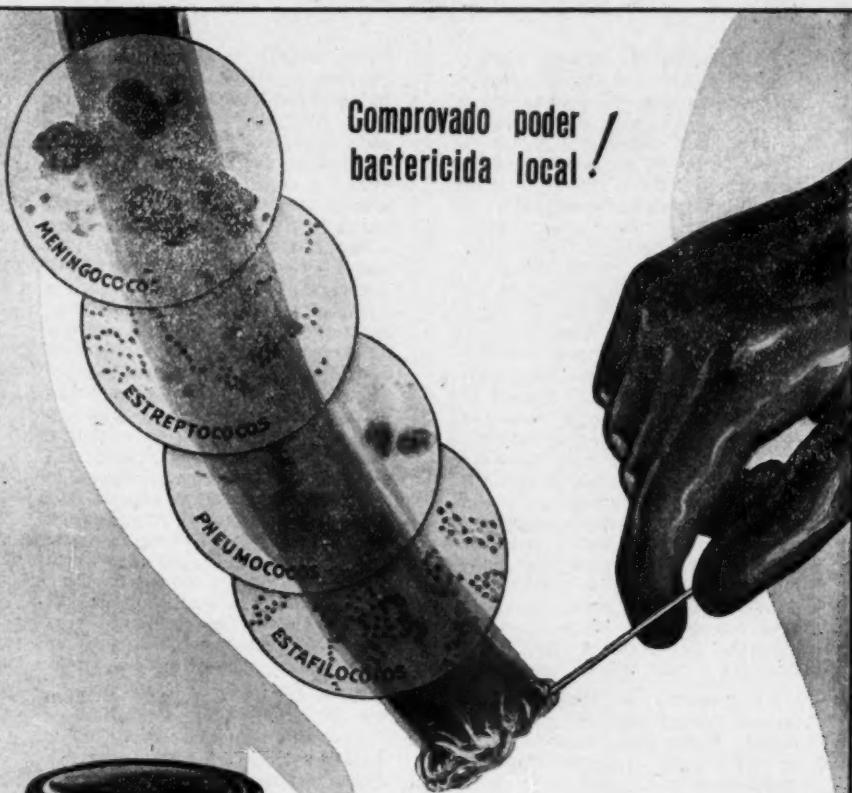
Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: Só uso quando há suspeita de lesão do recorrente. Quando me refiro às lesões do recorrente só quero mencionar as definitivas, porque as temporárias são muito frequentes. Estas, entretanto, são de pouca importância.

Prof. Eurico da Silva Bastos: No nosso Serviço de enfermagem, só usamos a laringoscopia nos casos em que há suspeita de lesão do recorrente. No Serviço particular, atualmente, estamos procurando introduzir a laringoscopia como rotina no pós-operatório.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Uso a laringoscopia no pré e pós-operatório sempre que haja qualquer suspeita. Até agora, porém, não a tenho feito sistematicamente.



**Comprovado poder  
bactericida local!**



**SULFA + MERCUROCROMO**

**Ação antiséptica prolongada  
SEM IRRITABILIDADE!**



**Direção científica: Fm. FAUSTO SPINA**  
**Secção de Propaganda**  
**PARQUE D. PEDRO II, 870-878**  
**Tel. 3-5916 (Rêde interna)**  
**SÃO PAULO**

Dr. Nicolau de Moraes Barros Filho: Usamos a laringoscopia pré e pós-operatória sistematicamente em todos os casos, sendo que a laringoscopia pós-operatória é repetida tantas vezes quantas forem necessárias até se conseguir um exame inteiramente satisfatório das cordas vocais. Este exame laringoscópico sistemático talvez explique a incidência, relativamente alta, de paralisias do recorrente por nós observada. O uso da laringoscopia nos casos com disфония, é criticável e não permite estabelecer a incidência exata das paralisias do recorrente: 1.º) porque há casos com paralisia de corda vocal com pouca ou nenhuma disфония; 2.º) porque a disфония imediata, quando presente, pode regredir e freqüentemente regride de maneira completa, à custa de um mecanismo de compensação desempenhado pela corda vocal não paralisada. Portanto, as estatísticas de paralisias do recorrente em que a laringoscopia não foi usada sistematicamente no pós-operatório, devem ser aceitas com certa reserva.

6.a pergunta. — Qual a incidência de "crises tóxicas" pós-operatórias? Quais os cuidados de que se cerca para evitá-las e qual o tratamento?

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: A incidência de crise pós-operatória diminuiu muito depois do tiouracil, porém, ainda agora observamos casos. As crises graves agora não chegam a 1%. O caso mais recente que tivemos foi uma doente que ficou um ano com propiltiouracil, não se conseguindo reduzir o metabolismo basal a menos de 50%. A doente foi operada então, tendo apresentado uma crise pós-operatória de relativa intensidade. O tratamento pós-operatório dessas crises é sintomático e, assim, varia de acordo com a manifestação.

Prof. Eurico da Silva Bastos: Em nossa enfermaria, dadas as dificuldades de se conseguir, algumas vezes, o tratamento pós-operatório adequado, tivemos uma percentagem de "crise tóxica" relativamente alta. Houve dois casos de crise

tóxica com morte subsequente, dando uma percentagem de 2,4%. Já na clínica privada, não tivemos casos de "crise tóxica" pós-operatória, depois do uso sistemático do propiltiouracil. A maneira de se evitar a crise é só operar o paciente com o metabolismo basal baixo, se possível ao redor de zero.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: As crises tóxicas ligeiras, apresentadas por elevação térmica e agravação dos sintomas nervosos, são frequentes, ou mesmo, a regra após as operações de tireoidectomia. Para preveni-las adoto a seguinte conduta: a) bom preparo pré-operatório geral; b) operar em fase de remissão ou de estado e nunca em fase de agravação dos sintomas; c) fracionar a operação nos casos graves; d) uso de oxigênio no pós-operatório, bolsa de gelo no pescoço, clister com Lugol nos primeiros dias; e) drenagem sistemática para remoção de qualquer produto de desagregação tissular, sendo o dreno retirado após 24 horas. Tivemos dois casos de crise tóxica pós-operatória fatais.

7.a pergunta. — Qual a incidência de tetania pós-operatória por hipoparatiroidismo? Especifique a incidência imediata e tardia, os cuidados que recomenda para evitá-la e seu tratamento.

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: Tenho dois casos de hipoparatiroidismo definitivo. Em meu modo de ver, a tetania pode ser imediata ou tardia. Só tenho tetanias imediatas. Tenho um caso antigo, definitivo, e um recente que não sei se será definitivo.

Prof. Eurico da Silva Bastos: Nos 82 pacientes operados (enfermaria) tivemos 3 casos de hipoparatiroidismo, sendo dois nas primeiras 48 horas e um 8 dias após. Um desses casos tratava-se de bôcio recidivante tornando-se necessário praticar tireoidectomia total. Todos os 3 paciente obtiveram cura com tratamento clínico pelo cálcio e hormônio da paratiroides. Os cuidados para evitar a extirpação da glândula são todos de ordem técnica. Deixar uma porção de parênquima da glândula tireóide jun-

to da face posterior dos lobos laterais; se fôr constatada a presença de paratireóides na peça ressecada, fazer a reimplantação.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Tive 4 casos de tetania, a saber: 2 casos de tetania imediata e passageira, 1 de tetania imediata e persistente, 1 caso de tetania tardia. Os cuidados para se evitar a extirpação são os mesmos aconselhados em relação ao nervo recorrente, em particular a preservação da carapaça de tecido na goiteira, graças à excisão em cunha.

Dr. Nicolau de Moraes Barros Filho: Observamos 2 casos de tetania por hipoparatiroidismo em uma série de 70 tireoidectomias por bólios tóxicos (2,8%). Em ambos estes casos, a tetania se manifestou no pós-operatório imediato (24 a 48 horas depois da operação), com pequena intensidade e regressiu espontaneamente, sem a necessidade de qualquer medicação específica, no fim de 2 a 3 dias. Não registramos, em nossa série, nenhum caso de tetania crônica, tardia, motivo pelo qual abstermo-nos de fazer comentários sobre o tratamento destes casos. No que se refere aos cuidados de técnica, preventivos, recomendamos: a) ao se proceder o isolamento dos lobos laterais da tireóide, deve-se seguir o plano de clivagem rente à cápsula própria da glândula, de modo a deixar in situ todo o tecido areolar peri-glandular; b) antes de proceder à secção do parênquima glandular, deve-se inspecionar a superfície da tireóide para evitar a extirpação involuntária de uma paratireóide; c) antes de fechar a ferida cirúrgica, deve-se proceder a um exame minucioso de espécime cirúrgico e, caso se constate a presença de uma paratireóide involuntariamente extirpada, esta deve ser reimplantada em pequena botoeira feita no músculo esternocleidomastóideo.

8.a pergunta. — Qual a incidência de hipotireoidismo pós-operatório, com intensidade suficiente para produzir sintomas e justificar o emprêgo de medicação substitutiva?

Respostas. — Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Impossível dar percentagens. Considero muito difícil obter-se o mixedema pós-operatório, o que afirmo baseado na experiência dos casos de tireoidectomia total nos cardíacos, onde se procura esse estado.

9.a pergunta. — Qual a mortalidade operatória das tireoidectomias por hipertireoidismo? Enumere as percentagens de casos curados, melhorados, inalterados e piorados.

Respostas. — Prof. Alípio Corrêa Netto: Para responder, precisaríamos manter um serviço de fellow-up rigoroso, do que não dispomos. A mortalidade cirúrgica é ao redor de 1,5%. Entre os piorados, não tive nenhum caso de aumento de hipertireoidismo. Tive um caso que foi operado 3 vezes e que, apesar da retirada de toda a glândula, o doente não melhorou. Procuramos identificar uma tireóide aberrante mas não conseguimos.

Prof. Eurico da Silva Bastos: Entre os 82 casos operados em nosso Serviço gratuito tivemos 3 casos de morte (3,6%). Dois faleceram em consequência de crises tireotóxicas e um por compressão hemorrágica, seguida de asfixia, algumas horas após a operação. Neste último caso, o descuido da enfermagem, evidentemente, contribuiu para a evolução fatal. Os restantes 79 casos obtiveram alta curados.

Prof. Antonio Bernardes de Oliveira: Tivemos 3 casos de morte em 195 doentes (1,5%). Dois deles faleceram por crise tireotóxica pós-operatória, no 2.º e 5.º dias. O outro faleceu por fibrilação no 15.º dia. Quanto aos resultados, é impossível dar percentagens, pois faltou a revisão sistemática. Tivemos 5 casos de recidiva, sendo 4 reoperados e 1 tratado clinicamente. Entre os que se podem considerar como piorados, houve 2 com tetania persistente; um com exoftalmo persistente, e um com exoftalmo aumentado. A impressão clínica é de que os casos de hipertireoidismo mais prontamente curá-

veis são os nódulos solitários; a seguir, os multinodulares; os mais graves são os difusos da infância e adolescência.

Dr. Nicolau de Moraes Barros Filho: Tivemos 1 morte em 70 operações (1,4%). Este óbito, que resultou de asfixia por hemorragia aguda, instalada 5 horas depois do término da operação, teria sido facilmente evitado de uma enfermeira diligente se tivesse chamado com urgência o médico interno e se este tivesse tomado, sem hesitação, as providências que o caso exigia: descompressão da traquéia pela abertura imediata da ferida, feita no próprio leito da doente e, em seguida, na sala de cirurgia, a laqueadura ou o tamponamento do vaso responsável pela hemorragia. Trata-se, portanto, de morte evitável. Dêstes 70 casos operados, 50 foram por nós reexaminados em follow-up. Os resultados do tratamento nestes 50 casos foram os seguintes: curados (sem sintomas), 41 casos — 82%; melhorados (com sintomas atenuados), 7 casos — 14%; inalterados (persistência dos sintomas), 2 casos — 4%; piorados ou com reincidência da moléstia, 0. Os 7 casos melhorados merecem algumas considerações; 1 destes figura neste item porque teve hipotireoidismo pós-operatório, obrigando ao emprego de medicação substitutiva. Os outros 6 casos, além do hipertireoidismo apresentavam moléstias associadas, sendo 4 com psicose, 1 com alcoolismo crônico e 1 com moléstia cardiovascular hipertensiva. Em todos estes casos, a operação curou o hipertireoidismo (a se julgar pelos índices de evolução, como metabolismo basal, pulso, peso e colesterol), devendo os sintomas remanescentes serem atribuídos à moléstia associada, que, evidentemente, a tireoidectomia não se propunha a curar. Assim sendo, estes casos podem, perfeitamente, ser adicionados aos 41 casos curados, perfazendo um total de 47 em 50, ou seja, 94% de bons resultados.

Foram as seguintes as perguntas de ordem clínica:

1.a pergunta. — Quais os casos que julga possam ser submetidos exclusivamente ao tratamento clínico?

Resposta. — Dr. Luciano Décourt: De início, todos os hipertireóides devem ser submetidos ao tratamento pelo propiltiouracil. A evolução dos casos mostrará os que devem ser encaminhados à cirurgia e aqueles que podem permanecer sob o controle do clínico. Os bócios nodulares, no entanto, devem ser submetidos preferentemente ao tratamento cirúrgico, dada a percentagem alta de cancerização que nêles se observa.

2.a pergunta. — Quais os processos propedêuticos que tem usado para diferenciar os casos de psicose, dos de hipertireoidismo frustro?

Resposta. — Dr. Luciano Décourt: Temos usado o teste do lugol ou do propiltiouracil; medimos o metabolismo basal, em condições ótimas (quantas determinações forem necessárias para se obter resultado fidedigno) e depois prescrevemos o lugol ou o propiltiouracil; se houver redução apreciável do nível metabólico acompanhada de melhor dos sintomas, concluímos por um hipertireoidismo frustro; caso contrário, seria psicose.

3.a Pergunta. — Qual o tratamento clínico que emprega? Especifique resumidamente a medicação, dose e tempo de tratamento.

Resposta. — Dr. Luciano Décourt: Usamos, atualmente, na maioria dos casos, o propiltiouracil. O iodo, entretanto, ainda é empregado em casos benignos. A dose do propiltiouracil varia entre 200 a 400 mg ao dia, como dose de manutenção.

4.a pergunta. — Qual o valor terapêutico e os inconvenientes que, em sua experiência, apresenta o propiltiouracil?

Resposta. — Dr. Luciano Décourt: O valor terapêutico do propiltiouracil é tão conhecido que é desnecessário nos determos nesse assunto. Os inconvenientes, em nossos casos, resumiram-se principal-

*Agora, no Brasil,*

# WINTODON

MARCA REGISTRADA

*Novo amebicida específico e antidisentérico*



As drogas amebicidas utilizadas até o presente mostram deficiências que devem ser atribuídas à estreita margem de segurança existente entre as doses terapêuticas e as doses tóxicas, ou então à irregularidade dos resultados clínicos decorrentes de sua administração.

WINTODON é um bismutoxi derivado do ácido p-N-glicolil-arsênico. A diminuta solubilidade do WINTODON e sua escassa toxicidade permitem, sem qualquer perigo, altas e ativas concentrações intestinais. (Denominação nos EE. UU. MILIBIS ou WIN-1.011).

A droga exerce acentuado efeito amebicida a que se alia a ação sintomática característica do Bismuto, reduzindo o peristaltismo e a diarreia na maioria dos enfermos. Sua concentração intestinal explica a vantagem do WINTODON no tratamento da amebiasis intestinal fazendo desaparecer, em poucos dias, a Endameba histolítica das fezes. Outros protozoários intestinais são também atacados pelo WINTODON.

A excelente tolerância da medicação com WINTODON é outra vantagem que cumpre ressaltar, em contraste com o que se verifica com outros amebicidas.

**INDICAÇÕES:** WINTODON é indicado em tôdas as formas intestinais da amebiasis, agudas ou crônicas, em que atua como medicamento causal da infecção e como sintomático, diminuindo a diarreia.

**APRESENTAÇÃO:** WINTODON é apresentado em vidros de 24 comprimidos de 0,50 g.

**POSOLOGIA:** Um comprimido três vezes ao dia, durante oito dias. Como profilático, em zonas de endemia amebiana, um comprimido por dia.



**WINTHROP PRODUCTS INC.**

Nova York, E. U. A.

Distribuidores:

**THE SYDNEY ROSS CO.**

FILIAL DE SÃO PAULO:

Rua Vieira de Carvalho, 40 - 8.º - Tel. 4-8125



*"Medicamentos cientificamente preparados  
e dedicados ao serviço médico".*



mente, ou melhor, exclusivamente, no aumento de volume do bócio. Parece que, após algum tempo de tratamento, o volume da glândula tem tendência a diminuir, mas o bócio, ou aumenta, ou diminui pouco, mas raramente desaparece. Por esse motivo é que vários pacientes se submetem à cirurgia, não obstante terem desaparecido todos os sintomas de hipertireodismo. Devemos empregar com cautela o propiltiouracil em mulheres grávidas, pois essa substância passa ao feto.

5.a pergunta. — Notou diferença de evolução entre os casos de bócio nodular e de bócio difuso tratados com essa droga?

Resposta. — Dr. Luciano Décourt: Tanto nos bócios nodulares, como nos difusos, o propiltiouracil atua eficientemente, porém, nos nodulares parece-nos que a resposta é mais demorada e, como já mencionamos, nessas condições mórbidas nossa conduta é francamente favorável à cirurgia.

6.a pergunta. — Qual a incidência de recidiva nos casos tratados prolongadamente com o propiltiouracil, após a interrupção desse tratamento?

Resposta. — Dr. Luciano Décourt: Nossa casuística é relativamente pequena para termos opinião pessoal.

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA E SIFIOGRAFIA,  
em 15 de junho de 1950

Presidente: Dr. Affonso Bianco

**Sobre dois casos de Doença de Fox-Fordyce com resultado terapêutico espetacular em um deles pelo dietilestilbestrol. Discussão sobre as alterações histológicas.** — Dr. Benjamin Zilberberg. — O autor observou dois casos de doença de Fox-Fordyce, com intervalo de alguns anos entre eles. O primeiro, mulher de 30 anos, que apresentava as lesões havia 6 anos nas axilas e na região esternal, pruriginosas; grande instabilidade psíquica; leves distúrbios ovarianos. O tratamento por meio de hormônios estrógenos e raios X não teve ação sobre suas lesões, abandonando a doente as injeções no fim de 30 dias. O segundo caso se tratava também de uma mulher de 19 anos, preta, com grande instabilidade nervosa. Suas lesões se situavam nas axilas, púbis e grandes lábios. Segundo a paciente, estas lesões foram precedidas de intenso e contínuo prurido. Menstruações com cólicas e sempre adiantadas. O tratamento pelo dietilestilbestrol na dose de 5 mg 3 vezes por semana, foi decisivo no fim de 30 dias, com o desaparecimento de todas as lesões e do prurido. Quanto às lesões histológicas

encontradas, o autor não dá importância às pseudodilatações das glândulas apócrinas, que consideram típicas da doença. Estas pseudodilatações são normais. O que se deve revelar é a infiltração ao redor das glândulas com ou sem alterações de suas estruturas. Nos dois casos em apêço, o primeiro, além das glândulas apócrinas normais, apresentava grande quantidade de glândulas sebáceas e folículos pilosos, com inflamação ao seu redor, assim como degeneração do colágeno na camada reticular. O segundo caso continha maior infiltração inflamatória ao redor das glândulas ácricas e apócrinas, estas últimas apresentando-se normais. Em conclusão, o autor se coloca ao lado de muitos outros que acham que a doença de Fox-Fordyce deve-se enquadrar na neurodermite ordinária, mas de localização e tiologia especiais.

Comentários — Dr. José Soares: Atendemos um caso semelhante, no qual tentamos a radioterapia, mas conseguimos que o doente tomasse apenas algumas aplicações, tendo melhorado assim mesmo. Creemos ser muito aceitável a etiopa-

# **NA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

**E SUAS  
MANIFESTAÇÕES**



## **RUTINASE**

**INJETÁVEL e COMPRIMIDOS**

**LABORATÓRIO PELOSI S. A.**

**PRODUTORES DE MEDICAMENTOS ÉTICOS DE EXCLUSIVA DIVULGAÇÃO MÉDICA**

**RUA CESARIO MOTA, 296-312 - FONES 4-7733 e 2-4117 - CAIXA POSTAL, 4798 - S. PAULO**

## RUTINASE

Marca Registrada

O importantíssimo valor terapêutico da **Carbaminocolina** foi resultado especialmente como o mais eficaz agente hipotensor conhecido.

Sua poderosa ação sobre o organismo humano, relatada e comprovada por observações de autores absolutamente idôneos, descrita em publicações científicas, representam uma diminuta parte dos estudos realizados na Alemanha em período um pouco anterior à última guerra.

H. Krellman, H. Nüll e W. Velten, demonstraram que a ação da Carbaminocolina supera grandemente a da acetilcolina, tida até então como o mais eficiente derivado da colina, utilizado de preferência contra os mais variados estados patológicos, capitulados sob a denominação sintomática de hipertensão.

Ação sobre a pressão sanguínea, peristaltismo e secreções das glândulas do conduto gastro-intestinal. Aumenta as contrações do útero gravídico e a secreção salivar.

Gowortz, Van Doren e Panaini, verificaram que baixa a pressão arterial, com a devida reserva para os casos em que existe alteração orgânica dos vasos capilares (v. valor terapêutico da Rutinase).

Eberhard Schulze e apologistas sistemática da Carbaminocolina no combate da retenção urinária, observada após os partos e nos pacientes submetidas a intervenções ginecológicas.

G. Stupperich confirma os bons resultados na qual totalidade dos casos supra mencionados.

Quanto à Rutina, Griffith, Lindauer, Couch e Shanno, demonstraram sua eficiência na fragilidade capilar, muito valiosa para prevenir seus graves acidentes.

As investigações realizadas por estes autores são numerosas e notórias e os efeitos benéficos obtidos, foram amplamente divulgados em publicações científicas, dando origem ao crescente emprego do medicamento.

A Rutina não é acumulada no organismo e restabelece à normalidade a fragilidade capilar aumentada, sanando esta grave alteração orgânica.

Está provada a sua eficácia na hemorragia retiniana, que, como se sabe, é agravada pelo diabetes melitus e moléstias da hipófise.

### VALOR TERAPÊUTICO DA RUTINASE

Quando os vasos capilares perderam a facilidade de se contraírem, o que representa uma grave alteração orgânica nos mesmos, a eficiência da Carbaminocolina poderá ser incerta, mas com a recente descoberta da ação terapêutica da Rutina, que permite restabelecer a sua necessária elasticidade (em 85% dos casos, foi conseguida restaurar a fragilidade capilar à normal), a associação das duas medicações é logicamente indispensável, visando uma finalidade terapêutica completa, o que representa um tratamento clínico simples para um estado patológico grave e muito frequente, que se manifesta pela alta pressão arterial acompanhada de fragilidade capilar anormal.

Griffith, Lindauer e Shanno, em uma estatística de 1.600 casos de hipertensão, notaram em 300 pacientes aumento da mencionada fragilidade capilar.

A enorme e persistente eficácia da Carbaminocolina é resultante de sua inalterabilidade relativamente grande no organismo (apenas ligeiramente atacada pelo suco gástrico). Esta propriedade justifica sua ação hipotensiva, mesmo administrada por via bucal (Dautreban e Maréchal).

Quando houver necessidade de efeito hipotensivo mais intenso, será mais indicada a forma injetável ("RUTINASE, injetável"). A falta de pronta ação indicará alteração orgânica dos capilares; neste caso, deverá ser ministrada maior quantidade de Rutina, recorrendo também à via oral, utilizando em conjunto a Rutinase injetável e a Rutinase comprimidos, podendo em casos menos graves substituir esta última pelos simples comprimidos de Rutina (Comprimidos de Rutina "Pelosi").

A fim de assegurar maior eficiência e rapidez no tratamento pela Rutina, a administração do medicamento deve ser contínua e prolongada, ministrando também, ao mesmo tempo, adequadas doses de vitamina C, ou às vezes, mesmo ainda, Vitamina K.

## RUTINASE Injetável

### Dosagem por ampola :

Cloreto de Carbaminocolina puríssimo . . . . .	0.0025
Rutina purif. . . . .	0.0040
Carbonato ac. de sódio . . . . .	q. b.
Soluto fisiológico isotônico . . . . .	q. b. . . . . 2 cm <sup>3</sup>

Composição racional e original do Químico-Farmacêutico J. Pelosi, baseada em recentes estudos alemães e norte-americanos.

### Acondicionamento :

Caixas de 10 e 100 ampolas.

### Propriedades terapêuticas :

Hipotensor. - Anti-espasmódico arteriolar. - Excitante do para-simpático. - Depressor do simpático. - Ação antagonista da adrenalina.

### Indicações :

Hipertensão arterial e suas manifestações (peleção hipotensora da Carbaminocolina), mesmo nos casos em que os vasos capilares tenham perdido parte da sua facilidade de se contraírem (peleção ação, embora lenta, da Rutina).

Atonia dos aparelhos digestivo e urinário, principalmente na retenção urinária após as operações cirúrgicas e partos.

Dores de cabeça provocadas por espasmos vasculares.

Preventivo e tratamento dos acidentes vasculares, resultantes de alta pressão sanguínea, com ou sem fragilidade capilar.

### Contra-indicações :

Constituem contra-indicações os pacientes portadores de miocardite avançada, os de cardiopatia fortemente descompensada e naqueles casos em que se deve evitar uma queda brusca da pressão arterial.

Precauções especiais devem ser tomadas quando se tiver que empregar o medicamento em pacientes digitalizados, asmáticos, sujeitos à choque, ou portadores de úlcera péptica avançada e angina pectoris.

Em qualquer tempo, a ação do medicamento pode ser suprimida mediante o emprego de uma injeção de atropina.

### Dose :

Metade ou todo o conteúdo de uma ampola (1 a 2 cm<sup>3</sup>) em injeções subcutâneas ou intramusculares; uma até três vezes ao dia, a critério do clínico.

As injeções são indolores e devem ser aplicadas longe das refeições.

Não deve ser utilizada a via endovenosa

## RUTINASE Comprimidos

### Dosagem por comprimido :

Cloreto de Carbaminocolina puris. . . . .	0.002
Rutina purif. . . . .	0.020
Excipiente . . . . .	q. b. p. 0.200

Composição racional e original do Químico-Farmacêutico J. Pelosi, baseada em recentes estudos alemães e norte-americanos.

### Acondicionamento :

Vidros de 50 comprimidos.

### Propriedades terapêuticas :

Hipotensor. - Anti-espasmódico arteriolar. - Excitante do para-simpático. - Depressor do simpático. - Preventivo e curativo das hemorragias cerebrais e retinianas.

### Indicações :

Hipertensão arterial, mesmo nos casos com alteração orgânica vascular.

Acidentes vasculares de hipertensão. Atonia dos aparelhos digestivo e urinário. Dores de cabeça provocadas por espasmos vasculares. Fragilidade capilar e suas consequências (hemorragias diversas, apoplexia senil).

### Contra-indicações :

As mesmas da forma injetável

### Dose :

Meio a dois comprimidos, ingeridos com um pouco de água; até 3 vezes ao dia, a critério do clínico.

togenia da doença de Fox-Fordyce como neurodermite, razão porque a radioterapia deve dar bons resultados, desde que se consiga manter o doente em tratamento, o que é difícil.

**Dr. Affonso Bianco:** O trabalho apresentado chama a atenção para os resultados terapêuticos que se podem conseguir com o emprego de dietilestilbestrol ao tratamento da doença de Fox-Fordyce. Somos de opinião que se trata de uma afecção neurotermítica que, nos casos apresentados pelo Dr. Benjamin Zilberberg, estava ligada essencialmente a um distúrbio hormonal que se corrigiu com o dietilestilbestrol.

**Úlceras da perna nas anemias constitucionais.** — Drs. Domingos de Oliveira Ribeiro e José Augusto Soares e Estudantes Murilo Rodrigues Viotti e Walter Belda. — As úlceras crônicas da perna, úlceras tróficas, em geral, são menosprezadas na prática pelo dermatólogo, o qual se interessa sobretudo pelo aspecto do tratamento local. Os autores apresentaram dois casos de úlceras da perna em relação com o estado de anemia hemolítica constitucional. Num dos casos tratava-se de icterícia hemolítica (anemia hemolítica esferocíticas) e a úlcera trófica curou-se após esplenectomia antes de um mês, pois a paciente apresentava esplenomegalia conspicua. No outro caso, tratava-se de anemia eritrofalcêmica e a cura processou-se com o repouso, pois neste caso, não é indicada a esplenectomia, segundo o consenso dos autores. Os casos foram comentados com observação minuciosa, fotografias e os competentes exames. Em ambos os casos as úlceras se situavam na região supramaleolar, bilateralmente, eram dolorosas, com escassa secreção, fundo granuloso e bordos elevados.

**Comentários.** — Dr. Affonso Bianco: Compartilhamos a opinião de que os clássicos não chamaram suficientemente a atenção dos estudiosos para o papel das anemias constitucionais na patogenia das úlceras da perna, achando, ademais que a anemia em geral é um fator predisponente desta afecção, embora com papel menos importante do que no ectima das pernas.

**A diatermogel na cura do vitiligo discreto e na cura do generalizado** — Dr. Affonso Bianco. O autor apresentou um caso de vitiligo generalizado com evolução rápida e impressionante, de 6 meses a esta parte, em consequência de gravidez. Dito vitiligo está aplicação diatérmica com eletrodos intratecuduais (diatermogel) de sua invenção. Chamou a atenção o autor para duas porções de pele simetricamente distribuídas nos ombros da paciente, onde, há mais de 3 anos, foram feitas 5 aplicações de diatermogel para a cura de placas de vitiligo que não mais recidivaram. O autor prometeu divulgar, dentro em breve, as características de construção e funcionamento de seu eletrodo para diatermogel do tecido dermohipodérmico.

**Comentários:** — Dr. Domingos de Oliveira Ribeiro: Queria saber se a ação de diatermogel é local ou geral.

**Dr. Affonso Bianco:** Ahamos que é local e geral ao mesmo tempo. Local, porque as duas placas de vitiligo, curadas há mais de 3 anos, permaneceram curadas durante o recente surto invasor da dermatose: geral, porque após as aplicações que atualmente estamos fazendo, quase que exclusivamente na pele das regiões supramamárias, estão pigmentadas em maior ou menor grau tôdas as placas de vitiligo de nossa paciente.

**Philergon** Fortifica de fato

## DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA, em 16 de junho de 1950

Presidente: Dr. Augusto E. Taunay

**Isolamento do Paracoccidioides brasiliensis a partir do sangue circulante** — Drs. Carlos da Silva Lacaz e Sebastião Timo Faria. Os autores registraram duas hemoculturas positivas em casos de blastomycose generalizada. Referiram a

técnica adoptada para a pesquisa e o isolamento do "Paracoccidioides brasiliensis" no sangue circulante, mostrando a maneira fácil e prática de se chegar a um diagnóstico seguro do agente infectante.

## DEPARTAMENTO DE UROLOGIA, em 26 de junho de 1950

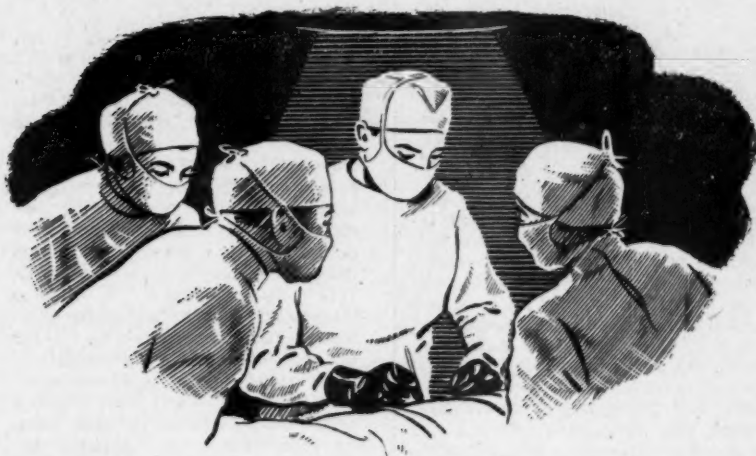
Presidente: Dr. Athayde Pereira

**Cisto solitário do rim em criança de 12 anos** — Dr. Darcy Villela Itiberê. O interesse da presente comunicação pode ser encarado sob alguns pontos: 1.º) A raridade da anomalia. Raras têm sido, entre nós, as comunicações de casos de cistos solitários do rim. 2.º) O pai do paciente era portador de rins policísticos e veio a falecer em uremia vera em idade não avançada. 3.º) O aparecimento dos sintomas na idade de 12 anos, sendo que mais frequentemente a anomalia passa despercebida por mais tempo. 4.º) A questão da sintomatologia e do diagnóstico. O sintoma dominante no quadro clínico e que despertou a atenção do menino e da família foi uma hematuria mais ou menos séria e duradoura, que chegou a provocar queda acentuada dos glóbulos vermelhos e da taxa de hemoglobina. Os exames revelaram, então, a existência de um tumor de regular dimensão na região lombar esquerda com saliência no hipocôndrio correspondente. Tumor globuloso liso, de consistência firme, dando idéia de tumor sólido. Houve a suspeita clínica de tratar-se de um tumor de Wilms. 5.º) Pela via operatória adoptada com absoluto êxito: a via transperitonal, por incisão transversa. De há muito o autor vem advogando, entre nós, a via transperitonal nos casos de grandes tumores renais. A operação é feita com maior rapidez e, sobretudo, com absoluta segurança por conseguir-se a ligadura prévia do pedículo renal.

Comentários: — Dr. Augusto A. da Motta Pacheco: Do ponto de vista do diagnóstico radiológico, na maioria das vezes é impossível a diferenciação entre cisto do rim e tumor renal. Queria lembrar um dado em relação à cirurgia conservadora que é o conteúdo hemorrágico, contra-indicando essa cirurgia. Esse é um fato que deve sempre ser lembrado e ainda há pouco tempo tivemos um caso semelhante em que se podia fazer exérese completa de um cisto pendurado no polo inferior do rim; mas um dos cirurgiões presentes ao ato operatório, chamou a atenção para o conteúdo, que era hemático. Nesse caso o processo foi aberto e verificamos que existia um tecido tumoral. Foi feita a retirada desse tecido que, ao exame, revelou uma degeneração sarcomatosa. Esses são fatos importantes que a terapêutica conservadora do cisto deve considerar.

Dr. Carlos Pimenta de Campos: Nestes casos de cisto do rim muitas vezes o cirurgião fica mesmo com dúvidas. Lembro-me de um caso em que o paciente apresentava, além de um adenoma da próstata, um quadro de tumor no polo inferior do rim esquerdo. A família não se convenceu de que se tratava de um tumor renal e não consentiu na operação. O quadro fazia supor um tumor e não cisto, mas esse paciente há muitos anos está passando bem, de modo que hoje a conclusão que podemos tirar é que se tratava de um caso de cisto do rim.





## *anestesia geral*

BALSOFORME  
ÊTER RHODIA  
KELENE GERAL

## *anestesia local*

KELENE LOCAL  
SCUROCAINE  
STOVAINE

ANESTÉSICOS PERFEITOS PARA ANESTESIAS PERFEITAS



★ CORRESPONDÊNCIA: RHODIA - CAIXA POSTAL 95-B - SÃO PAULO ★

R. 43-345

PANAM — Casa de Amigos

Dr. Athayde Pereira: Quanto aos tumores das crianças, a orientação de se fazer radioterapia prévia é certa. Nos tumores dos rins das crianças, dos quais o mais frequente é o tumor de Wilms, sendo radiosensíveis, devem ser irradiados, para depois serem operados. Devo lembrar um caso de tumor renal muito grande, que foi irradiado durante um ano e foi tentada a operação por via lombar; não foi feita a extirpação do rim, mas o tumor foi retirado com grande facilidade pela via transperitonial; esse paciente vive até hoje e não teve metástase. Em 1927, apresentei um caso de uma menina de 7 a 8 anos de idade que tinha um tumor do rim esquerdo considerado inoperável; operei com uma incisão em T; incisei o rim totalmente, não havendo a menor consequência. Não se pode garantir um prognóstico mortal, porque podemos falhar, como aconteceu nesses dois casos. Esses pacientes estão vivos há mais de 3 anos e não houve metástases. O reverso também é verdadeiro e muitas vezes encontramos casos bastante difíceis. O caso apresentado pelo

Dr. Darcy Villela Itiberê é bastante difícil e a indicação era mesmo a operação.

Dr. Darcy Villela Itiberê: O Dr. Augusto A. da Motta Pacheco tem razão no que respeita ao conteúdo sangüinolento e isso é ainda mais importante quando o caso se presta para o tratamento conservador. Não tínhamos, nesse caso, a impressão de cisto pela dureza apresentada por essa massa que parecia tumoral. Quando ao caso do Dr. Carlos Pimenta de Campos isso é interessante e também já tivemos um semelhante. É difícil o diagnóstico diferencial exato entre tumor maligno e benigno. Tive um outro caso de tumoração do lado direito do rim; o tumor apresentava-se com certa mobilidade e verificamos tratar-se de uma grande pionefrose, com reação liposclerosante do parenquima renal. A operação não foi das mais difíceis e o prognóstico foi inteiramente modificado. São esses casos que nos fazem indicar mais a operação, porque muitas vezes pensamos tratar-se de um tumor maligno e não é.

## Sociedade de Medicina Legal e Criminologia de São Paulo

SESSAO DE 17 DE AGOSTO DE 1950

Presidente: Prof. Flaminio Fávero

**Anomalia anatomica das duas mãos: polegar com três falanges e primeiro metacarpião anormalmente longo.** Interesse médico-social — Dr. Antonio Miguel Leão Bruno. O A., após discorrer sobre o fator "herança" como causa do fenômeno, descreveu as várias anomalias do polegar mais estreitamente ligadas com o caso em apreço. A observação trazida à Casa se refere a uma menor cujo exame clínico geral nada revelou digno de registro. O exame das mãos revelou: a) o polegar apresenta três falanges; b) o primeiro metacarpião se mostra mais lon-

go do que normalmente; c) movimentos de adução, circundução e de oposição da articulação carpo-metacarpiana do polegar um tanto limitados d) o dedo polegar lembra mais o aspecto dos dedos indicador, médio e anular. O exame röntgenográfico comprovou os dados acima. Descreveu, ainda, o A. as várias anomalias das mãos existentes em outros membros da família da examinanda. Por derradeiro, o A. discorreu sobre o interesse médico-legal do caso (no capítulo da identificação, na pesquisa da paternidade e no capítulo da infortunística). O A. exi-

biu fotografias e o röntgenograma das mãos da examinanda.

O trabalho do Autor foi discutido pelos Drs. Prof. Flaminio Fávero, Arnaldo Amado Ferreira, Tarcizo Leonce Pinheiro Cintra e Henrique Levy.

**Fator RH** — Dr. Arnaldo Amado Ferreira — O A. discorreu sobre um caso de exclusão da paternidade pelo fator Rh, observado pe-

lo A., nesta Capital. O A. enfocou o problema da hereditariedade do fator Rh, discutiu a teoria de Wiener e de Fisher-Race, mostrando as suas vantagens e desvantagens. Também, chamou a atenção dos presentes para as duas nomenclaturas, a americana, de Wiener, e a inglesa de Fisher-Race, atualmente, em uso. A comunicação do Autor foi muito apreciada e discutida pelos consócios presentes.

## Sociedade Paulista de História da Medicina

SESSAO DE 22 DE AGOSTO DE 1950

Presidente: Prof. Ulysses Paranhos

**História da Malária** — Dr. Arnaldo Amado Ferreira. O A. estudou o assunto desde os tempos dos gregos e dos romanos, mostrando, segundo os dados históricos o papel nocivo que a malária teve na extinção da civilização daqueles dois grandes povos da antiguidade clássica. Chamou atenção para a malária na idade média, nos tempos modernos e contemporâneos e focalizou como Hipócrates, Galeno, Aulio Cernélio, Celso, Ludovico Mercato Lancini classificaram as febres palustres. Enfocou o papel da quina, desde a sua divulgação na Europa pela Condessa de Chinchon, dos jesuítas e do Cardeal de Lugo.

Finalmente, discorreu sobre a descoberta do plasmodio, focalizando os trabalhos de Klebs, Crueldi, de Loveran — o verdadeiro descobridor do plasmodio "malariae", em 1880, em Constantina, na Argélia, os de Grassi, Bastianelli, Bignami, Ross, Golgi, Marchisfava, Bacelli, Celli, Guarnieri e os de Stephena. Sobre a causa etiológica da malária, teceu várias considerações, como a concebiam os médicos dos séculos da antiguidade, da idade média e, sobretudo, os dos séculos 18 e 19. Quanto ao estudo da malária no Brasil, o Autor falará numa das próximas sessões da Sociedade.

## Outras Sociedades

**Associação Paulista de Medicina**, Departamento de Higiene e Medicina, sessão de 4 de agosto de 1950 ordem do dia: 1 — Drs. Renato R. Correa e Firmino de Oliveira Lima — Antropofilia do Anopheles albutarsis domesticus, Anopheles darlingi Culex Fatigans; 2 — Dr. José de Lima Pedreira de Freitas — Observações sobre a estabilidade do antígeno "gelificado" de culturas de Trypanosoma cru-

zi; 3 — Dr. José de Lima Pedreira de Freitas — Observações sobre reservatórios domésticos e silvestres do Trypanosoma cruzi do Estado de São Paulo.

—, Departamento de Neuro-Psiquiatria, sessão de 7 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Paulo Nobrega — Toxoplasmose, generalidades. Provas de laboratório para o diagnóstico; 2 — Drs. Aloisio Matos Pimenta, Estanislau

Krinsky, Celso Pereira da Silva e Walter Edgard Maffei — Toxoplasmose, forma cerebral.

—, Departamento de Proctologia, sessão de 9 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Haroldo de Azevedo Sodré — Lesões retais na Shistosmose; 2 — Dr. Aluizio Camara Silveira — Sobre uma forma pratica de curativo ano-post-operatório.

—, Departamento de Cirurgia, sessão de 10 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Drs. Mario Ramos de Oliveira, Hernani Lctufu e prof. José Maria de Freitas — Complicações pleuro-pulmonar de amebiose, Considerações sobre 3 casos; 2 — Dr. Paulo Correa — Enxerto de pele nas queimaduras. Considerações sobre 50 casos; 3 — Dr. Fabio Schmidt Goffi — Preparação das perdas de substancias da falange distal dos dedos por enxerto palmar; 4 — Dr. Carlos Cortese — Correção cirurgica da "sindactilia", com apresentação de um filme.

—, Departamento de Dermatologia e Sifilografia, sessão de 11 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. José Martins Barros — Considerações em torno dos progressos da venereologia durante a minha estada nos Estados Unidos da America; 2 — Dr. Afonso Bianco — Constituição e técnica de funcionamento do electrodo D.T.C.S. (a ativação do sistema reiculo endotelial).

—, Departamento de Patologia, sessão de 16 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Drs. Vitorio Maspes e Carlos da Silva Lacaz — Acidente post-transfusional com inunização e diversos aglutinogenos.

—, Departamento de Pediatria, sessão de 18 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Drs. Osvaldo Mellone, Oscar Yahn e Carlos da Silva Lacaz — Tratamento da doença hemolitica do recém-nascido pela exsanguinação.

—, Departamento de Tisiologia, sessão de 23 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Ora-

cy Nogueira — Uma pesquisa sociologica entre tuberculosos em Campos do Jordão.

—, Departamento de Medicina, sessão de 24 de agosto de 1950, ordem do dia 1 — Drs. Atilio Zelante Fiosi, Luis Carlos Junqueira, Nicolau de Moraes Barros Filho e Helio Lourenço de Oliveira — Pseudo-hermafroditismo feminino por hiperfunção cortico-suprarrenal; 2 — Drs. Luis Muller Paiva, O. Baeta Henriques, S. Baeta Henriques e prof. José do Vale — A dosagem do hormonio antideuretico em pacientes com hipertensão arterial; 3 — Drs. Enio Barbato e T. Adashi — O ramo esquerdo do feixe de Hiss na doença de Chagas; 4 — Dr. Israel Nussenzweig — Apresentação de um caso de Pronto Socorro.

—, Departamento de Urologia, sessão de 25 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Jarbas Barbosa de Barros — Três casos de tumor primitivo do ureter; 2 — Dr. Roberto Rocha Brito — Papiloma primitivo do ureter; 3 — Drs. Darcy Villela Itiberé e Dario Tracanella — Calculose prostatica.

—, Departamento de Anestesiologia, sessão de 30 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Alberto Caputo — Apresentação de um caso de lobectomia com bloqueio por meio de gaze; 2 — Dr. Alberto Caputo — Apresentação de um caso de pneumectomia com bloqueio bronquico por meio de gaze; 3 — Dr. Mario Rubens de Mello Martins — Anestesia topica de faringe, laringe e traqueia para entubação.

**Centro de Estudos Santa Joana,** sessão de 30 de agosto de 1950, ordem do dia: Dr. José Rosemberg — Problemas de diagnóstico precoce das pneumopatias.

**Centro de Estudos dos Médicos da Divisão do Serviço de Tuberculose,** sessão de 26 de agosto de 1950, ordem do dia: Drs. José Rosemberg e Jamil N. Aun — Resultados do pneumotorax extra-pleural ambulatório.

**Dr. J. M. CABELLO CAMPOS**

*Médico radiologista*

**Radiodiagnóstico e Radioterapia**

RUA MARCONI, 94 - 2.º andar

Telefone, 4-0655

(EDIFÍCIO PASTEUR)

Residência:

Rua Tupi, 593

Telefone, 51-4941



Princípio anti-tóxico do fígado  
(Fracção hidrossolúvel)

**ACROSIN**

ANTI-TÓXICO  
ANTI-NECRÓTICO  
ANTI-INFECCIOSO

LABORATÓRIO CLÍMAX LTDA.

Rua Joaquim Távora, 519 - São Paulo



**Centro de Estudos de Oftalmologia**, sessão de 1 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Introdução ao estudo da Psicologia Médica — Dr. T. Collet da Silva; 2 — Radioterapia nas uveítes — Prof. dr. Moacir Alvaro.

**Hospital de Juqueri**, sessão de 4 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Quadro de automatismo mental múltiplo, incidindo em psicose degenerativa de Kleist — Dr. Spartaco Vizzoto; 2 — Alucinações auditivas consideradas como morbidas. Sintomas neurótico. Discussão da moléstia fundamental — Dr. Ciro Ferreira de Camargo; 3 — Tema pratico. Orientação diagnóstica e terapeutica nos distúrbios comiciais — Dr. Mário Robertella.

**Hospital de Juqueri**, sessão de 19 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Cirrose atrofica do fígado — Hemorragia interna. 2 — Hematoma sub-dural — Lobotomia. 3 — Hemiplegia esquerda — Endocardite pregressa da mitral. 4 — Epilepsia-Hemorragia das suprarrenais. 5 — Mongolismo — Broncopneumonia. — Drs. J. Macedo e Ursolina Penteado.

**Hospital de Juqueri**, sessão de 26 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Epilepsia. Edema cerebral. 2 — Esquizofrenia. Hematoma sub-dural. 3 — Hipoplasia olivoponto-cerebelar. Broncopneumonia. 4 — Cirrose hepática. Hemorragia interna. 5 — Icterícia hemolítica. 6 — Epilepsia. Hemorragia das suprarrenais. — Drs. Paulo Fratelli, Mario Robertella, Ibrahim Mathias, J. Macedo e Jorge Cozolino.

**Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Regional de São Paulo**, sessão de 8 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Prof. Domingos Define — Endo-protese acrílica na pseudartrose do colo do fêmur; 2 — Dr. J. P. Marcondes de Souza — Miosite sífilítica; 3 — Dr. Nelson da Silva Oliveira — Imobilização prolongada e calcinose renal.

**Sociedade de Gastro-Enterologia e Nutrição de São Paulo**, sessão de 3 de agosto de 1950, ordem do dia: Prof. Bernardo A. Housay — Papel da hipofise no metabolismo dos hidratos de carbono e no diabetes.

**Sociedade de Gastro-enterologia e Nutrição de São Paulo**, sessão de 22 de agosto de 1950, ordem do dia: Prof. Virgílio Foglia — Patogenia do Shock.

**Sociedade de Gastro-enterologia e Nutrição de São Paulo**, sessão de 30 de agosto de 1950, ordem do dia: Prof. Virgílio Foglia — Diabetes e função sexual.

**Sociedade Médica São Lucas**, sessão de 16 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Ernesto Affonso de Carvalho — Tumores da mama no Sanatório São Lucas 2 — Dr. Luiz Branco Ribeiro — Impressões da cirurgia na Itália.

**Sociedade Médica São Lucas**, sessão de 30 de agosto de 1950, ordem do dia: 1 — Dr. Ernesto Affonso de Carvalho — Tumores da mama no Sanatório São Lucas; 2 — Dr. Luiz Migliano — A reação de Migliano no Velho Mundo; 3 — Dr. Paulo Bressan — VI Congresso Internacional de Cirurgia em Buenos Aires.

**Sociedade de Medicina Legal e Criminologia de São Paulo**, sessão de 17 de agosto de 1950, ordem do dia: Dr. Antonio M. Leão Bruno — Anomalia anatomica das duas mãos: polegar com três falanges e primeiro metacarpiano anormalmente longo. Interesse médico legal; 2 — Dr. Eduardo Guastini — Critério sobre distribuição de entorpecentes.

**Sociedade Paulista de Leprologia**, sessão de 14 de agosto de 1950, ordem do dia: Dr. Francisco Amendola — Tentativa de tratamento local pelas sulfonas.

## IMPrensa MÉDICA DE SÃO PAULO

## Sumário dos últimos números

**Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, vol. 13, n.º 1 1950. O problema das heteroforias — Dr. Luiz A. Osório; Sobre um caso do cílio da câmara anterior — Dr. João Celeste.

**Arquivos de Cirurgia Clínica e Experimental**, XIII, n.º 2, Março abril 1950. Considerações sobre a evolução da medicina; Serviço social e sua relação com a medicina; Serviço social médico junto a uma clínica cirúrgica.

**Arquivos Médicos Municipais**, II, n.º 2, junho 1950. Fraturas da Diáfise Femural — Dr. Orlando Pinto de Souza; Banco de Sangue Municipal de São Paulo — Drs. Waldemar Teixeira Pinto e Ruy Faria.

**Boletim de Higiene Mental**, VI, n.º 66, fevereiro 1950. Sobre a criação de uma secção de arte no Hospital do Juqueri — Dr. Mario Yahn; Higiene mental e cinema — Dr. J. A. Gaiarsa.

**Gazeta Clínica**, XLVII, n.º 5 a 12, maio a dezembro 1949. Fisiopatologia da menstruação — Attilio Z. Flosi; Calculose renal esquerda e ureteral direita. Operação bilateral simultânea — Dr. Augusto Amélio da Motta Pacheco; Terapêutica pela novacaina endovenosa — Paulo G. Bressan.

**Resenha Clínico-Científica**, XIX, n.º 7, julho 1950. Possibilidade e realizações da cirurgia do esôfago — Achille Mario Dogliotti; Aplicações médicas dos isótopos radioativos — Leonidas Marinelli; Regimes alimentares nas moléstias do aparelho digestivo (I) — Cândido de Moura Campos e José Fernandes Pontes.

**Revista Clínica de São Paulo**, XXVI, n.º 7-8, julho-agosto 1950. O tratamento moderno do alcoolismo — Dr. Elso de Arruda; Cinco

apontes para história de los antibióticos — Dr. Félix Marti Ibañez.

**Revista do Hospital Na. Sa. Aparecida**, III, n.º 1, janeiro-fevereiro-março 1950. Fatores econômico-sociais das endemias rurais brasileiras — Samuel Bransley Pessoa; Ramificação das artérias e formação da circulação colateral — Eugenio Moura.

**Revista de Medicina e Cirurgia de São Paulo**, X, n.º 5, maio 1950. Acalásia do piloro — Drs. Prof. Alípio Corrêa Neto e Arrigo Raia; Nova orientação no tratamento da gangrena diabética — Dr. Mario Ottobri Costa; Contribuições para a história da apendicite — Dr. José Soares Hungria.

**Revista de Medicina e Cirurgia de São Paulo**, X, n.º 6, junho 1950. Gôta urica — Drs. Mario Ramos de Oliveira e Walter Edgard Maffei; Contusões do rim — Dr. Augusto Amélio da Motta Pacheco; Hipertireoidismo e parasitoses intestinais — Drs. J. A. de Mesquita Sampaio e Heinz Webwer; Ceroid substance and its meaning — Dr. Dutra de Oliveira.

**Revista Paulista de Medicina**, vol. 37, n.º 1, julho de 1950. A planigrafia e sua importância no diagnóstico das afeções do torax — Drs. Paulo de Vilhena Moraes e Eduardo Etzel; O quadro clínico da trombiangiite obliterante. Análise de 35 casos — Dr. L. E. Puech Leão; Divertículos do duodeno. Considerações sobre 6 casos — Dr. Mario Ramos de Oliveira e acad. Aristides Arruda Camargo Filho; Resultados do emprego do cloridrato de dietilaminoetil-n-tiodifenilamina (2.987 R.P. ou diparkol) no tratamento de síndromes parkinsonianas — Dr. Roberto Melaragno Filho; Resultados de pesquisas de parasitose intestinal em 100 doentes patérgicos — Dr. Orlando Henrique da França.

## VIDA MÉDICA DE SÃO PAULO

### Colégio Internacional de Cirurgiões

**Visita de cirurgiões norte-americanos à São Paulo** — De volta do VIIº CONGRESSO INTERNACIONAL DE CIRURGIA realizado em Buenos Aires os componentes da Representação Norte-Americana passaram por São Paulo afim de visitar a nossa Capital e a sede do CAPITULO BRASILEIRO do Colégio Internacional de Cirurgiões.

No dia 6 de agosto, em avião da Panamerica, chegaram 23 desses ilustres excursionistas chefiados pelo Prof. Max Thorek, fundador e Secretário Geral Permanente do Colégio, e Prof. Francisco Graña — ex-Presidente, sendo recebidos no Aeroporto de Congonhas pelo Dr. José Avelino Chaves presidente do CAPITULO BRASILEIRO e Dr. José Ayres Netto, diretor Clínico da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

No dia 8 aportaram a Santos a bordo do Uruguay 110 outros congressistas chefiados pelo Prof. Herbert Acuff — Presidente do Colégio Internacional de Cirurgiões e foram recebidos pelo Prof. Carlos Gama — Presidente do CAPITULO BRASILEIRO e Dr. José Soares Batista — Secretário. Depois de breve passeio em Santos. Os visitantes vieram para São Paulo, reunindo-se na Santa Casa de Misericórdia, onde teve lugar uma breve, porém solene e imponente sessão no Salão Nobre daquele Hospital. Assumiu a Presidência o Provedor da Santa Casa dr. José Cassio de Macedo Soares que deu a palavra ao dr. José Pereira Gomes, Presidente da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo, reunida em sessão extraordinária para conferir os títulos de sócios correspondentes estrangeiros aos Prof. Francisco Graña, Herbert Acuff e Max Thorek. O dr. Odair Pedroso saudou os norte-americanos em nome da Santa Casa. Responderam agradecendo os

3 homenageados, sendo em seguida suspensa a sessão.

Procedeu-se a brave visita ao Hospital e depois reuniram-se confraternizando-se em um grande almoço no Hotel Excelsior os visitantes americanos e os brasileiros que os recebiam. Nesse banquete de 150 pessoas fez a saudação em nome do CAPITULO BRASILEIRO o dr. José Soares Batista, respondendo em agradecimento os Profs. Max Thorek e Francisco Graña. Durante o desenrolar do mesmo foram oferecidos aos membros do CAPITULO NORTE AMERICANO e suas famílias emblemas do CAPITULO BRASILEIRO, que despertaram vivo interesse e numerosos pedidos de exemplares extras para os que não haviam podido vir a São Paulo.

Depois do almoço teve lugar uma visita à Faculdade de Medicina, à Faculdade de Higiene, ao Instituto de Medicina Legal, ao Hospital Emilio Ribas, ao Instituto Adolfo Lutz e mais demoradamente ao Hospital das Clínicas.

Reuniram-se a seguir os visitantes no Instituto Butantan, que atraiu como sempre a atenção e curiosidade dos excursionistas, tendo feitas numerosas demonstrações no serpentário.

Em seguida foi servido um lanche oferecido pelo Capítulo Brasileiro.

Entre 17 e 19 horas deu-se a partida dos congressistas norte-americanos em onibus, sendo oferecido nesse momento um vidro de pó de café especial a cada um, com instruções sobre o preparo da bebida à moda brasileira, o que despertou incontinente entusiasmo e interesse, não só pela cuidada apresentação, especialidade do produto como pelo delicado simbolismo do presente.

Com caracter mais limitado, foram prestadas homenagens aos di-

# IBITION

**Novo antitireóideo com base de  
ácido dietiltiobarbitúrico**



## **VANTAGENS TERAPÊUTICAS:**

1. *Tolerância orgânica* — Perfeita normalidade da série vermelha e ausência de variações na fórmula leucocitária depois de prolongados tratamentos, na quase totalidade dos casos.
2. *Ação eficaz* — Os dados clínicos revelam que é quinze vezes mais ativo que o tiouracil e também superior ao 6-propiltiouracil.
3. *Estabilidade dos resultados terapêuticos* — A investigação clínica demonstra que no mal de Flajani-Basedow o ácido dietiltiobarbitúrico desenvolve ação segura em grande numero de casos, provocando remissão definitiva da enfermidade.

---

**INDICAÇÕES** — Mal de Basedow, tireotoxicose, hipertireoidismo, distireoidismo. Coadjuvante na "angina pectoris", insuficiência cardíaca, magreza constitucional, febrículas sem causa aparente.

**TÉCNICA DE EMPREGO** — 1 a 2 comprimidos nos 4-5 primeiros dias para tatear a sensibilidade individual do paciente, passando em seguida às doses de 4-6 comprimidos, para os casos mais graves. Em virtude da variabilidade da posologia para os diferentes casos, a bula do produto é muito explícita a respeito.

**APRESENTAÇÃO** — Vidrinhos de 50 comprimidos de 0,02 g de ácido dietiltiobarbitúrico cada um.



**INSTITUTO LORENZINI**

rigentes do COLÉGIO INTERNACIONAL DE CIRURGIÕES.

No dia 7 de agosto o Dr. Ave-lino Chaves ofereceu em sua residência um jantar íntimo ao Prof. Max Thorek e ao Prof. Francisco Graña.

E no dia 8, o Prof. Carlos Gama — Presidente do CAPÍTULO BRASILEIRO e Senhora ofereceram aos 25 norte-americanos que ainda estavam em São Paulo, e a todos os Diretores do CAPÍTULO BRASILEIRO presentes, uma recepção em sua residência.

## Universidade de São Paulo

**O Prof. Bernardo Houssay** — Esteve em nossa Capital, no mez de agosto, como hospede oficial da Universidade o professor Bernardo Houssay, laureado com o Premio Nobel de Medicina em 1947 pelos seus brilhante trabalhos de medicina experimental e detentor de inumeros premios científicos, sendo membro ainda das principais sociedades científicas do mundo, doutor "honoris causa" pelas mais conhecidas Escolas dos principais paises, inclusive pela nossa Universidade.

Durante a sua permanencia em São Paulo, pronunciase em espanhol, uma serie de conferencias sobre os seguintes temas:

1 — "Papel da hipofise no metabolismo dos hidratos de carbono e no diabetes", na sede da Associação Paulista de Medicina, à avenida Brigadeiro Luiz Antonio, sob o patrocínio da Sociedade de Gastroenterologia e Nutrição de São Paulo e da Faculdade de Medicina de Sorocaba da Universidade Católica.

2 — "Diabetes experimentais", no Instituto Biológico, sob o pa-

trocinio da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciencia, Sociedade de Biologia de São Paulo e Sociedade de Gastroenterologia e Nutrição de São Paulo.

3 — "Função sexual do sapo e sua aplicação à medicina e zootecnia", na Escola Paulista de Medicina.

**Dr. Antonio Puigvert, professor "honoris causa"** — Esteve nesta Capital, de 11 a 14 de agosto, o dr. Antonio Puigvert, clinico, especialista em Urologia do Hospital Santa Cruz de São Paulo, de Barcelona, que acaba de ser agraciado pela Universidade de São Paulo como titulo de professor "honoris causa".

O ilustre cientista espanhol deverá retornar a São Paulo a fim de receber o seu titulo, bem como para pronunciar conferencias e realizar seminarios junto à cadeira de Urologia da Faculdade de Medicina, da qual é catedrático o professor Luciano Gualberto, reitor na Universidade de São Paulo.

## Serviço do Penfigo Foliaceo

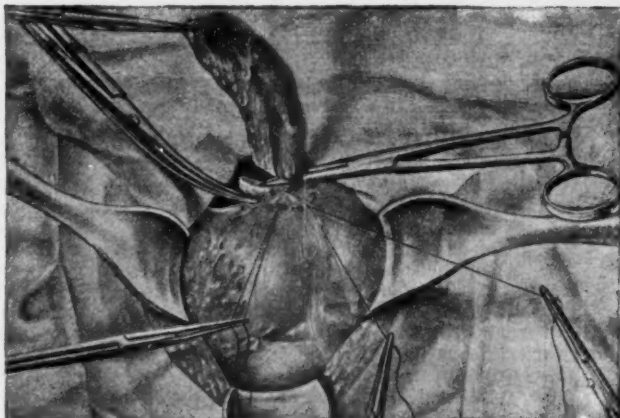
**Prof. Juan J. Angulo em São Paulo** — Acha-se em São Paulo o eminente pesquisador e virologista de grande projeção mundial, prof. Juan J. Angulo, assistente de patologia experimental da Escola de Medicina de Havana.

O dr. Juan Angulo é membro da Society of American Bacteriologists, da American Association for Ad-

vancements of Science e American Society of Tropical Medicine e conquistou na Academia de Ciencias de Havana os Premios Gutierrez e Gordon com trabalhos de pesquisas sobre virus. O dr. Angulo veio especialmente dedicar-se às pesquisas etiologicas sobre o "fogo selvagem", por convite especial do Serviço do Penfigo Foliaceo.



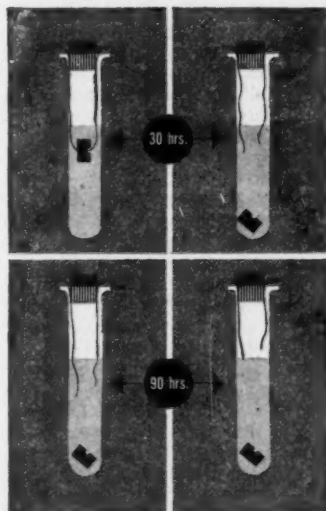
*Durante os  
Críticos  
Primeiros  
4 dias  
Depende de*



## “TIMED-ABSORPTION” CATGUT

**Suturas Davis  
& Geck Timed-  
Absorption**

**Suturas  
crônica comum**



Existe uma sutura D & G para cada finalidade cirúrgica. Encontrada em toda parte, através de distribuidores autorizados.

Porque “timed-absorption” cat-gut - (cat-gut cirúrgico) tem uma medida e a proporção prevista de digestão demonstrada por extensos tests, permanecendo intato até o corte ter-se fechado por si próprio. Porque “timed-absorption” cat-gut não faz digestão prematuramente, assegurando eficácia quando mais necessário, durante os críticos primeiros 4 dias seguintes à intervenção cirúrgica.

Processado por um método exclusivo de Davis & Geck incorporado cuidadosamente e graduado com uma proporção de tanning, “timed-absorption” cat-gut tem uma absorção curvilínea, paralelamente à mudança dos tecidos, condição de cura. Sua resistência à digestão é máxima durante os curativos. Mais tarde, quando não mais se requer sua artificial eficácia a dissolução é rápida e completa, não havendo permanência de fio remanescente.

Comparação de D & G “timed-absorption” cat-gut médio N.º 0 com identico tipo de cat-gut comum. Ambos os tipos estão suspensos em uma solução de *trypsin* e com pesos.

Observe-se que ao fim de 30 horas D & G “timed-absorption” cat-gut permanece intato; o peso está ainda suspenso até 90 horas contrastando com o tipo comum, o qual começou a digerir, rompendo-se sob a pequena tensão produzida pelo peso em 30 horas. No tecido humano todas as suturas crônicas são digeridas mais lentamente, porém a proporção entre os dois tipos permanece identica.

D & G cat-gut suturas tem um acabamento especial. Unem prontamente - não se desfazem os nós. Sua flexibilidade é excepcional, forte e distensiva diâmetro por diâmetro. Não admira tantos cirurgiões aprovarem D & G.

**DAVIS & GECK, Inc., — Brooklin, N. Y.**

*Agente geral para o Brasil:*

**IMPORTADORA CHIÓRBOLI CIRÚRGICA LTDA.**

**Rua Oscar Freire, 465 - Conjunto 51 - Fone: 8-1158 - S. Paulo**

Depósitos nas capitais de todos os Estados



## Associação de Assistência à Criança Defeituosa

**Sua constituição** — Realizou-se no dia 3 de agosto à noite, no salão nobre da sede da Associação Comercial de São Paulo, a assembléa constitutiva da Associação de Assistência à Criança Defeituosa, entidade patrocinada por elementos representativos do comércio, da indústria, da medicina e por numerosas senhoras da sociedade paulistana e que se propõe instituir e coordenar amplo serviço de assistência médica, pedagógica e social aos menores com defeitos físicos ortopédicos, visando à sua recuperação física e social.

A reunião, grandemente concorrida, foi presidida pelo prof. Jairo Ramos, presidente da Associação Paulista de Medicina e secretariada pelos srs Paulo Uchoa de Oliveira e Renato da Costa Bonfim, sentando-se à mesa, ainda, os prof. Aquiles de Araujo, titular da cadeira de Clínica Ortopédica da Universidade do Brasil, que representou o ministro da Educação e Saúde Pública, prof. Pedro Salmon.

Abrindo os trabalhos, o prof. Jairo Ramos hipotecou o apoio da classe médica de S. Paulo e encareceu a necessidade e a utilidade da obra que a Associação de Assistência à Criança Defeituosa se propõe realizar, afirmando ser tão necessário cuidar-se da criança defeituosa quanto combater a tuberculose, e, após focalizar diversos problemas da medicina social, concedeu a palavra ao dr. Renato da Costa Bonfim, o animador da iniciativa, que, expondo os fins da nova instituição, recapitulou o que, com esse objetivo, já se tem feito em outros países e no Brasil e os resultados alcançados.

Passou-se, a seguir, à discussão do estatuto que regeria a vida da organização e que, lido artigo por artigo, deu causa a animados debates, demonstrativos, sem duvida, do interesse com que todos os presentes acompanhavam o desenrolar da reunião. Inicialmente, o Juiz de Menores desta capital, dr. Ulisses Doria, opôs restrições à denominação

que se pretendia dar à associação, lembrando que a expressão "defeituosa" poderia ser tomada em sentido pejorativo e provocar ressentimentos e complexos nas crianças fisicamente deficientes e sugerindo que se recorresse a outro nome que, exprimindo igualmente os fins da associação, não apresentasse o inconveniente apontado.

Essa observação foi apoiada pelo prof. Aquiles de Araujo, deliberando-se deivá-la para posterior e definitiva apreciação pelo conselho diretor que pouco depois seria eleito.

Por fim, e depois de examinado minuciosamente e de ter recebido varias emendas, foi o estatuto aprovado, passando-se à eleição dos primeiros diretores da entidade, sendo escolhidos, em votação secreta, os seguintes senhores e senhoras: A. A. Rohlfing, Alfredo Coachman, prof. Benedito Montenegro, C. E. Wadell, Carlos Dias de Castro, Carlos Prado, Domingos Define, d. Ernestina Alves de Almeida, Henrique Bastos Filho, prof. Jairo Ramos, Job Lane Junior, José de Al-Batista Figueiredo, João Batista Ramos, ob Lane Junior, José de Alcantara Machado, José Floriano de Toledo, José Maria Whitaker, d. Josefina Kalil, Lahir de Castro Coti, d. Lair Costa Rego, Luis Villares Barbosa, d. Maria Campos Salgado, d. Maria Luisa Carvalho, Olavo Fontoura, Paulo Uchoa de Oliveira, Pedro de Alcantara, Pedro Monteleone, d. Rachel Simonsen, Renato da Costa Bonfim, d. Ruth Baruel de Odivellas, Ricardo Jafet e d. Titina Crespi.

Prosseguindo a sessão, que se prolongou pela noite a dentro, falaram diversos oradores, enaltecendo o significado da obra que a Associação de Assistência à Criança Defeituosa chamou a si, entre eles o prof. Aquiles de Araujo, que transmitiu as felicitações do ministro da Educação e Saúde Pública e da Universidade do Brasil aos fundadores da organização.

Associação estável e assimilável de ferro coloidal, cacodilatos alcalinos quimicamente puros e sulfato da estricnina em meio isotônico especial.

# HÉMO CYTO-CORBIÈRE

ANEMIAS  
POST-INFECIOSAS

ANEMIA  
POST-HEMORRÁGICA  
CONVALESCENÇAS

# CYTO-CORBIÈRE

EMAGRECIMENTO  
ADENOPATIAS

FRAQUEZA  
PALUDISMO CRÔNICO

Injeções indolores, todos os dias ou todos os dois dias.  
Caixas de 12 ampólas de 5 cm<sup>3</sup> para adultos e de 2 cm<sup>3</sup> para crianças.



Fabricado no Brasil com licença especial dos LABORATOIRES CORBIÈRE. PARIS.  
SOCIEDADE ENILA LTDA. Caixa 484. Rio. Única distribuidora para todo o Brasil

## Necrológio

### **Prof. Francisco Borges Vieira —**

Faleceu no dia 31 de agosto nesta capital, após longa enfermidade, o dr. Francisco Borges Vieira, ilustre catedrático de Epidemiologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública e vice-diretor da mesma Escola. O prof. B. Vieira pertencia também à Faculdade de Medicina, onde durante muitos anos, na cadeira de Higiene, substituiu o titular, professor Geraldo de Paula Souza. Com a criação daquela Faculdade de Higiene, deixou a Escola fundada por Arnaldo Vieira de Carvalho.

Nas duas escolas, o ilustre higienista deixa bem gravadas as marcas da sua passagem, pois foi um exemplo de cultura, de trabalho, de dedicação e de caráter. Os tra-

balhos científicos que deixa e todos eles elaborados pacientemente no anonimato dos laboratórios, pintam o mestre brilhante que foi, e a Universidade de S. Paulo. A perda do estimado professor é incontestavelmente um grande golpe para a nossa Faculdade de Higiene, onde foi um notável colaborador do professor Paula Sousa que, nele, tinha um substituto à altura da importância do posto. Foi diretor geral do Departamento de Saúde do Estado, representante oficial do governo em vários congressos de Higiene no país e no estrangeiro; ocupava atualmente o cargo de vice-diretor da Faculdade de Higiene, de que foi um dos fundadores. Era ainda presidente da Sociedade de Medicina Social e do Trabalho.

## CONGRESSOS MÉDICOS

### VII Congresso do Colégio Internacional de Cirurgiões

**A participação do Capítulo Brasileiro —** As atividades do Capítulo Brasileiro no VII Congresso Internacional de Cirurgia podem ser assim resumidas.

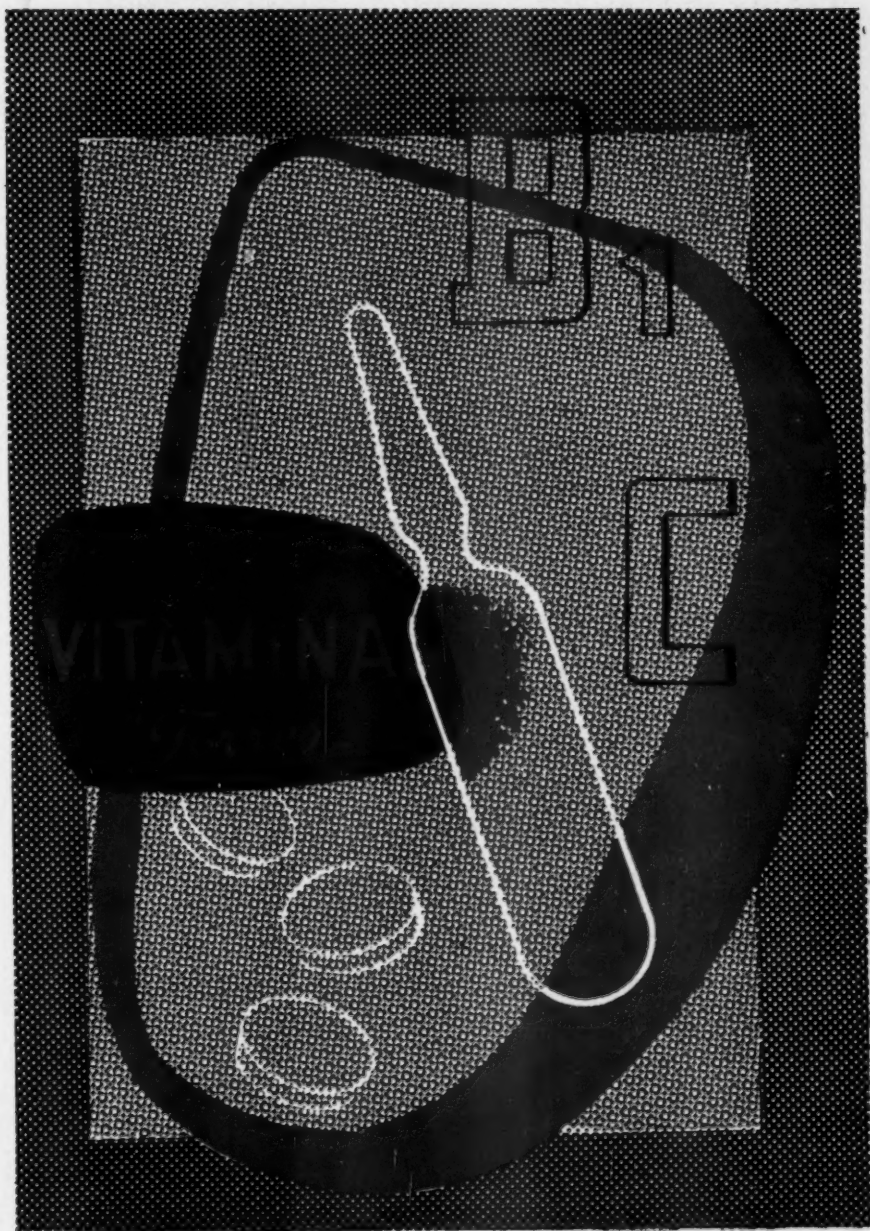
Compareceram cerca de 160 brasileiros, apresentando ao Congresso um total de 37 trabalhos científicos, 10 filmes, alguns coloridos e 5 relatórios oficiais. Nas sessões científicas, os representantes brasileiros ocuparam sempre uma posição altamente saliente, não só devido ao seu número, que preponderou sobre o das demais delegações, como devido ao grande número de trabalhos por eles apresentados, que despertaram grande interesse, mais ainda porque em quasi todas as sessões participaram das mesas diretivas, tendo mesmo o prof. Carlos Gama pre-

sido a uma das sessões de cirurgia endocrinológica.

Dois relatores de temas — o prof. Carlos Gama e o dr. Eurico Branco Ribeiro — desincumbiram-se com segurança das tarefas para que haviam sido convidados.

A Diretoria do Colégio Internacional de Cirurgiões timbrou em ressaltar em várias oportunidades a magnífica organização do Capítulo Brasileiro.

Na reunião do Board of Trustees, compareceram dez diretores do Capítulo Brasileiro, incluso das Regionais, ressaltando o prof. Carlos Gama a importância de colaboração de seus companheiros de Diretoria, que possibilitaram o trabalho intenso do Capítulo Brasileiro em menos de um ano de existência.



SARSEN

LABORATÓRIO TORRES S. A.



# BRONCHISAN "SILBE"

Comprimidos Anti-Asmáticos

4

agentes anti-espasmódicos com elevada ação:

EFEDRINA

TEOFILINA

BENZILFTALATO DE CALCIO

AMIDOPIRINA

É o medicamento por excelência, pela via *ORAL*, contra a *ASMA* porque

*Interrompe os ataques dentro de poucos minutos.*

*Aborta, sem excepção, os ataques no seu início.*

*Reduz a susceptibilidade pela desensibilização.*

ACONDICIONAMENTO EM VIDRO DE 20 COMPRIMIDOS

## LEUKOTROPIN

Fenilcinconinato de hexametilentetramina

REUMATISMOS E ESTADOS INFLAMATORIOS E INFECCIOSOS

ACONDICIONAMENTO EM CAIXAS DE { 2 AMPOLAS DE 10 cm<sup>3</sup>  
5 " " 10 cm<sup>3</sup>  
5 " " 5 cm<sup>3</sup>

PARA USO INTRAMUSCULAR E ENDOVENOSO

## LEUKOSALYL

Fenilcinconinato de hexametilentetramina  
Cafeína — Salicilato de sódio

ARTRITE DEFORMANTE — CIÁTICA

ACONDICIONAMENTO EM CAIXA DE 5 AMPOLAS DE 10cc. PARA USO ENDOVENOSO

*Fabricante :*

Silbe H. O. — Amsterdam — Holanda

*Distribuidores :*

**REMEDIA**

CAIXA POSTAL, 3127

SÃO PAULO

O prof. Carlos Gama, nomeado para o Conselho de Designações do Colégio Internacional de Cirurgiões na sessão preparatória da Casa dos Delegados, conseguiu não só manter o número de quatro brasileiros no Board of Trustees mas também obteve mais dois lugares para integrar a representação do Capítulo Brasileiro, sendo aclamados para esses dois novos lugares o dr. Fernando Luz Filho por dois anos, e o prof. Carlos Gama por seis anos. Naquela sessão ficou considerada oficial no Colégio a língua portuguesa. Na sessão final da Casa dos Delegados, pela primeira vez foram anunciadas as deliberações nas três línguas oficiais, — inglês pelo prof. Henry W. Mayerding, de Rochester, em espanhol, pelo prof. Jorge Taiana, de Buenos Aires e pelo prof. Carlos Gama de São Paulo, em português, sob grandes aplausos.

Na mesma sessão, entre os distinguidos com o título de "Honorary Fellow", foram agraciados os professores Carlos Gama e Benedito Montenegro e confirmado o título do prof. Eduardo Borges da Costa.

O secretário geral permanente do Colégio, prof. Max Thorek, distinguiu todos os dirigentes do Capítulo Brasileiro com um convite para participarem do banquete que ofereceu no Hotel Alvear aos diretores das várias secções presentes em Buenos Aires, no dia 1.º de agosto de 1950.

As universidades argentinas conferiram o título de "doctor honoris causae" aos professores Carlos Gama, de São Paulo; prof. Benjamin da Rocha Sales, de Salvador; prof. Eliseu Paglioli, de Porto Alegre; e prof. Benedito Montenegro, recentemente integrado no Capítulo Brasileiro do Colégio, como "Honorary Fellow". Esses títulos foram pessoalmente entregues pelo presidente da República Argentina, general Peron, em ato solene realizado no salão nobre da Faculdade de Direito, no dia 4 de agosto de 1950.

A sessão de encerramento do VII Congresso Internacional de Ci-

rurgia realizou-se na "Aula Magna", da Faculdade de Ciências Médicas de Buenos Aires, no dia 5 de agosto, presidida pelo prof. Herbert Acuff, recém-empossado na presidência do Colégio, falando em nome da Comissão organizadora o prof. dr. Jorge A. Taiana, que agradeceu a colaboração de todos os Capítulos ressaltando o valor da referente ao Brasil pela sua importância, precocidade e insistência.

O prof. Carlos Gama foi encarregado de falar em nome dos delegados estrangeiros, pronunciando o seguinte improviso: "Senhoras e senhores. Como representante da delegação brasileira, a mais numerosa neste certame, cabe-me a honra de expressar em nome de todos os senhores congressistas que vieram de outros países colaborar com os argentinos na consecução deste maravilhoso, grandioso e surpreendente certame, exponencial da cultura médica deste adiantadíssimo país, nosso reconhecido agradecimento por todas as atenções que nos foram outorgadas pelos médicos argentinos, pelo povo da Nação Argentina. A consecução deste Congresso foi a demonstração objetiva da potencialidade da medicina argentina, expressada aos olhos do mundo inteiro. É uma demonstração evidente de que a América do Sul se coloca em primeiro plano. Portanto, em nome de todos os delegados aqui presentes, para consubstanciar na forma mais breve possível nosso sincero agradecimento, digamos um "Viva à Argentina!"

Por fim, o presidente Acuff encerrou a sessão. A noite s. excia. o Embaixador do Brasil em Buenos Aires, Milton de Freitas Almeida e exma. senhora embaixatriz d. Marina Cavalcanti de Freitas ofereceram uma grandiosa recepção na Embaixada do Brasil em homenagem à representação do Capítulo Brasileiro ao VII Congresso do Colégio Internacional de Cirurgiões cerca de 500 pessoas estiveram presentes.

## Congresso Internacional de Oftalmologia

**Resoluções tomadas.** — Durante o Congresso Internacional de Oftalmologia, realizado em Londres, de 15 a 21 de agosto de 1950, foram eleitos pelas delegações das sociedades de oftalmologia de todos os países representados naquele concílio os membros que irão compôr o Conselho Internacional de Oftalmologia, entidade dirigente da oculística mundial e reconhecida oficialmente como tal, pela Unesco.

O Conselho Internacional de Oftalmologia ficou composto dos seguintes membros: sir Stewart Duke-Elder, presidente, E. Hartmann, Ehlers, da Dinamarca, prof. E. Valter, da França, prof. Bietti, da Itália, prof. Baillart, pela Associação de Profilaxia da Cegueira, dr. Mac Callan, pela Liga de Combate ao Tracoma, dr. B. Samuels, dos Estados Unidos, dr. Ramsey, do Canadá, dr. Frank Law, da Inglaterra, prof. Raul Argañaraz, da Argentina, e prof. Moacir E. Alvaro, do Brasil.

Pôde o Conselho, por delegação do Congresso, aprovar em definitivo e estandarização dos métodos de medida de acuidade visual, do

senso luminoso e cromático e do campo visual, bem como suas anotações, inclusive na prescrição de olhos. Também foram aprovados em definitivo os padrões visuais para condutores de automóveis, maquinistas de locomotivas e marítimos.

Sendo a finalidade principal do Conselho o propiciar o progresso da oftalmologia, foi deliberado estabelecer uma comissão especial para o estudo dos métodos de ensino em oculística aos estudantes de medicina, para a formação de oftalmologistas, para o aperfeiçoamento dos já formados e para o desenvolvimento da pesquisa científica. Essa Comissão ficou composta dos professores Karl Lindner, de Viena, Edmond Velter, de Paris, Robert Devenport, de Londres, Derrick Vall, de Chicago, e Moacir E. Alvaro, de São Paulo.

A sede do próximo Congresso Internacional deverá ser escolhida na próxima reunião do Conselho, em Paris, em 1951. Foram feitas sugestões para que o Congresso fosse realizado na Suíça, nos Estados Unidos e na América do Sul.

## I Congresso Latino-Americano de Ortopedia e Traumatologia

**Sua realização em Montevideu e Buenos Aires.** — Será realizado do dia 8 a 17 de dezembro de 1950, nas cidades de Montevideu e Buenos Aires, o I Congresso Latino-Americano de Ortopedia e Traumatologia, sob a presidência do

Prof. Alberto Inclán em Havana. Para qualquer informação dirigir-se às Secretarias — Buenos Aires, Santa Fé 1171 com o Dr. Carlos E. Ottolenghi e em Montevideu — Uruguay, Las Heras 2085, com o dr. D. Vazquez Roffi.

*Evite que ao tuberculoso se oculte a realidade da sua doença, contribuindo assim para facilitar um tratamento adequado e impedir o contágio. — SNES.*

# FTALAMIDA

## *terapêutica direta das infecções intestinais* **FTALAMIDA**



A FTALAMIDA difunde-se em elevada concentração nas paredes do intestino, embora não seja absorvida em quantidade apreciável pelo sangue. Por este motivo, é extremamente bem tolerada, não apresentando o perigo de produzir reações tóxicas secundárias.

**INDICAÇÕES:** Disenteria bacilar, colite ulcerosa aguda ou crônica, profilaxia pré-operatória em cirurgia abdominal, etc.

**EMBALAGENS ORIGINAIS:** Tubo com 20 e frasco com 50 comprimidos de 0,50 g de ftalil-sulfacetamida.



**INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA SCHERING S/A**  
RIO DE JANEIRO  
S. PAULO • P. ALEGRE • RECIFE • B. HORIZONTE • FORTALEZA • JUIZ DE FORA

## LITERATURA MÉDICA

## Livros recebidos

**Synopsis of hernia** — Alfred H. Iason, Grune & Stratton (381, Fourth Avenue), Nova York, 1949.

Num volume de 500 páginas, com cerca de 100 magníficas ilustrações, o A. apresenta uma excelente revisão dos nossos conhecimentos sobre as hérnias. Cerca de metade do livro é consagrada à hérnia inguinal, que, por certo, oferece os mais intrincados e mais numerosos problemas. Estes são apreciados com clareza e senso prático, de forma a orientar o leitor na melhor conduta aconselhável. Seria interessante si o A. também tivesse se detido no estudo do aspecto médico-legal das hérnias, de grande atualidade diante dos pontos de vista divergentes que imperam em certos centros industriais, como o nosso. Além dos problemas da hérnia inguinal, o livro trata de todas as demais variedades de hérnia, mesmo as mais raramente encontradas, como as diafragmáticas, as internas, as pélvicas, etc. O capítulo final ocupa-se da recidiva das hérnias após o tratamento cirúrgico. Encerra o volume um apêndice dedicado à sinonímia das hérnias, alinhando por ordem alfabética o nome dos autores que estão ligados às diversas variedades.

O volume encadernado em tela lavável custa \$6.50 dolares.

**Handbook of Obstetrics and Diagnostic Gynecology** — Leo Doyle, University Medical Publishers (Por Office Box 761) Polo Alto, Ca, 1950.

Bem difícil é condenar em pequenos volumes o assunto das várias especialidades médicas. A isso, entretanto, se propoz a University Medical Publishers, que agora nos apresenta em prática e bem impressa edição, mais um volume de sua coleção, de autoria de Leo Doyle.

E' uma obra em que o autor deixou de lado tudo que se refere

a hipótese ou em que ainda paira dúvida ou discussão, para transmitir apenas aquilo que a prática e a teoria já sancionaram. Todos os assuntos ali relatados demonstram a capacidade de síntese do autor e seu didatismo.

O pequeno volume é dividido em duas partes, tratando a primeira de Obstetria e a segunda de Ginecologia.

Nas primeiras páginas, entretanto, relata os valores normais do sangue, sua composição química e as alterações que surgem durante a gravidez, assim como a função renal, os valores urinários e outros exames de laboratórios. No final há outras informações sobre os equivalentes entre as medidas farmacêuticas e o sistema m. decimal, assim como os valores quantitativos dos objetos caseiros usados, as escalas termométricas comparadas de Fahrenheit e centígrada, findando com um calendário obstétrico de fácil leitura.

Nos capítulos destinados à obstetria, em n.º de 29, que constituem a maioria do volume, são tratados assuntos do maior interesse prático, aqueles encontrados diariamente na clínica, por um médico especialista ou não, que requerem resolução pronta. Vários deles são acompanhados de desenhos ilustrativos, de quadros de diagnóstico diferencial facilitando sobremaneira sua compreensão.

No quadro de testes de diagnósticos da gravidez omite o de Galli-Mainini, cujo valor é desnecessário ressaltar. Cita, entretanto, o de Soskin, com a prestígeme, que já vem sendo combatido, por provocar aborto.

A analgesia em obstetria é tratado com detalhes e ilustrações anatômicas, citando os vários métodos e produtos empregados. Não faz referência entretanto ao tricloretileno, produto inglês, de fácil ma-



nejo, dando resultados animadores na maioria dos casos.

O trabalho de parto normal, quer em maternidade, quer em domicílio, é exposto com clareza, ressaltando a conduta no puerpério e a ginástica no pós-parto.

Seguem-se descrições e contra-indicações e resultados.

Outros assuntos interessantes são relatados, até mesmo o fator RH, terminando com os acidentes agudos do 3.º período.

Com o mesmo espírito de sín-

tese e clareza são descritos 11 capítulos de ginecologia, todos eles de grande interesse prático para o especialista e para o médico em geral.

Conseguiu o seu intento o autor, dando-nos um livro útil pelo seu conteúdo e agradável pela apresentação, de fácil manuseio, pondo à mão, quer do especialista, quer do médico geral, rápida e claramente, pelo que é um livro útil em qualquer biblioteca.

— W. M.

## Apreciações

**Varicocele: Technique of Operation of Eurico Branco Ribeiro** (Varicocele; técnica de la operación de Eurico Branco Ribeiro). José Ycel. Dia méd., B. Aires, 1949, 21: 156.

Do "International Abstracts of Surgery", LXXXIX, 277, setembro de 1949:

"For the past 2 years the author has obtained very satisfactory results from the operation of Branco Ribeiro for varicocele because with high orchidopexy and the consequent disappearance of venous stasis the true object of surgical treatment is completely attained. Orchidopexy is realized with ample exteriorization of the cord, which is freed from the vas deferens and describes a loop on the aponeurosis of the external oblique muscle, the latter being, formed into a tunnel for the loop. This aponeurotic tunnel exerts a compression on the dilated veins which prevents stasis; in addition, it forms a kind of valvular system by intermittent compression and decompression resulting from efforts, orthostatic position, and ambulation. Isolation of the spermatic artery is unnecessary.

The operation is done preferably under local anesthesia. An incision is made as for inguinal hernia; it extends from the pubic spine to the inner side of the antero-superior iliac spine. The cord is ex-

teriorized down to the proximity of the testicle, the anterior aspect of the fibrosa and the cremaster is incised, and the vas deferens with its artery is isolated from the cord up to external inguinal orifice. The fibrosa and cremaster are extirpated. The cord is applied to the aponeurosis of the external oblique, muscle in the form of a horseshoe with its opening facing downward, and inward, and is fixed in place with six or eight n.º 16 cotton sutures which pick up the aponeurosis on each side of the cord to form a tunnel for the latter. After verification of the height at which the testicle will be kept, the highest suture is inserted first. The sutures should not compress the cord as it should be able to slide freely inside of the tunnel. Orchidopexy is done after creation of the tunnel, but if desired the testicle may be fixed with a suture that catches the highest part of the vaginal tunic and the external pillar of the inguinal opening. The cellular tissue and Cooper's fascia are repaired with separate sutures of n.º 40 cotton and the skin is closed.

After trying a number of procedures for the cure of varicocele, the author has limited himself to his method as it does not require dangerous ligations nor open the inguinal canal, but stops the reflux physiologically. — Richard Kemei, M. D."

## Bibliografia de Vital Brazil

- 1 — "Fisiologia do baço" — Tese de Doutorado, 1891.
- 2 — Relatório apresentado a Diretoria do Serviço Sanitário sobre a febre amarela em Belém do Descalvado, 1894.
- 3 — "Alguns casos de diftéria tratados pelo sôro anti-diftérico", Rev. Med. S. Paulo, 1898.
- 4 — "Um caso de abcesso disentérico do figado", Rev. Med. de S. Paulo, 1898.
- 5 — "O preparado denominado salva-vidas", Rev. Med. S. Paulo, 1898.
- 6 — "Serumterapia da febre amarela", Rev. Med. S. Paulo, 1898.
- 7 — "A peste bubonica em Santos", Rev. Med. S. Paulo, 1899.
- 8 — "Do envenenamento ofídico e seu tratamento". Conferência na Escola de Farmácia de S. Paulo, a 1-XII-1901. Col. Trab. Inst. Butantan, I, 31-55.
- 9 — "Contribuição ao estudo do veneno ofídico. I Espécies venenosas brasileiras. Mortalidade por mordeduras de cobras", Rev. Med. S. Paulo, 1901, n.º 15, p. 255.
- 10 — "Contribuição ao estudo do veneno ofídico. II O veneno de algumas espécies brasileiras", Rev. Med. S. Paulo, n.º 17, 1901, p. 296.
- 11 — "Contribuição ao estudo do veneno ofídico. III Tratamento das mordeduras de cobras", Rev. Med. S. Paulo, 1901, n.º 21, p. 375 e 1902, n.º 2, p. 22 e 1903, n.º 13, p. 265.
- 12 — "Tratamento do ofidismo". An. do V Congresso de Medicina e Cirurgia, Rio de Janeiro, 1903.
- 13 — "Sobre um novo tratamento organo-terápico do ofidismo", do Dr. ERNEST VON BASSEWITZ, Rev. Med. S. Paulo, n.º 2, p. 25, 1904.
- 14 — "Contribuição ao estudo do ofidismo", Porto Médico, 1904.
- 15 — "Contribution à l'étude de l'intoxication d'origine ophidienne", Paris, Maloine ed., 1904.
- 16 — "A proposito de uma observação do Dr. ALVARENGA sobre o emprego do sôro anti-ofídico". Gazeta Clinica de 1 de jan. e Rev. Med. S. Paulo, 1904, n.º 7, p. 150.
- 17 — "Contribuição ao estudo de ofidismo", Imprensa Médica, São Paulo, 1905, n.º 13, p. 141.
- 18 — "O ofidismo no Brasil", Brasil-Médico, 1906, n.º 1.
- 19 — "Tratamento das mordeduras de cobra pelos serums específicos preparados no Instituto Butantan", Rev. Med. de S. Paulo, n.º 20.
- 20 — "Mal de cadeiras em São Paulo", Rev. Med. de S. Paulo, n.º 1, 1907.
- 21 — "Dosagem do valor anti-tóxico dos serums peçonhentos", Rev. Med. de São Paulo, 1907, n.º 22, p. 457.
- 22 — "A serumtherapia anti-ofídica segundo a distribuição geográfica", Rev. Med. de S. Paulo, 1907, n.º 10.
- 23 — "Dosagem do valor anti-tóxico dos serums", Rev. Med. de S. Paulo, 1907.

- 24 — "Serumtherapia anti-ofídica. Relatório apresentado ao IV Congresso Médico Latino Americano", Rev. Med. de S. Paulo, 1909, n.º 15, p. 293. Ibid: 1910, Brasil-Médico, 1910, ps. 353, 363, 373 e 383.
- 25 — "Serumtherapia anti-ofídica", Rev. Med. de S. Paulo, n.º 15, 1900.
- 26 — "A defesa contra o ofidismo". S. Paulo, Pocai & Weiss, edit. 1911, 152, pp.
- 27 — "La défense contre l'Ophidisme" (Trad. francesa do Dr. J. MAIBON), S. Paulo, Pocai Weiss, 319, pp.
- 28 — "Duração da atividade anti-tóxica dos sôros". Col. Trab. Inst. Butantan, 1918, p. 297.
- 29 — "Das pseudo globulinas específicas dos sôros anti-tóxicos", Colet. Trab. Inst. Butantan, 1918, p. 351.
- 30 — "Sôro anti-escorpiônico". Memórias do Inst. Butantan, tomo I, fasc. I, p. 47, 1918.
- 31 — "Notas sobre a biologia de *Conepatus chilensis*. Contribuição ao estudo de seu aparelho defensivo". Arch. do Inst. Vital Brazil, tomo II, fasc. I, pg. 57, 1924.
- 32 — VITAL BRAZIL e FRANCO DA ROCHA — "Da ação das peçonhas no tratamento da epilepsia". Anais Paulistas de Med. e Cir., agosto, 1915, vol. V, p. 321.
- 33 — VITAL BRAZIL e BRUNO R. PESTANA — "Nova contribuição ao estudo do envenenamento ofídico". VII comunicação à Rev. Med. de S. Paulo, 1909 (ns. 19, 21 e 22), apur: Colet. Trab. Inst. Butantan, 1918, p. 151.
- 34 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno das aranhas. Sôro contra o veneno da "*Lycosa raptoria*". Método de dosagem. Brasil-Médico, tomo 39, vol. I, n.º 20, p. 249, 1925.
- 35 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno ds aranhas". — Aranhas inimigas das serpentes. Gênero *Grammestola*". Brasil-Médico, 1925, ano 39, vol. II, n.º 4, p. 47.
- 36 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno das glândulas de serpentes aglifas". Brasil-Médico, ano 39, vol. II, n.º 4, p. 47.
- 37 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno das glândulas de serpentes aglifas" — Brasil-Médico, ano 39, vol. II, n.º 8, p. 95 — 1925.
- 38 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno dos batráquios do gênero *Bufo*" — Brasil-Médico, ano 39, vol. II, n.º 13, p. 175 — 1925.
- 39 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno das aranhas. Imunização por via intradérmica e por via subcutânea. Sôro anti-*Ctenus*. Método de dosagem e primeira aplicação no homem". Brasil-Médico ,ano 39, vol. II, n.º 16, p. 224.
- 40 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno das aranhas" — Mem. Inst. Butantan, tomo II, fasc. unico, p. 5 — 1925.
- 41 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo dos batráquios", 1926. Mem. do Inst. Butantan, tomo III, fasc. unico, p. 7.
- 42 — "A defesa contra a môsca" — Mem. do Inst. Butantan, 1926, tomo III, fasc. único, p. 189, 1926.
- 43 — "Contribuição ao estudo de veneno das aranhas". 2.º Mem. pelos drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD. — Mem. do Inst. Butantan, 1926, tomo III, fasc. único, p. 243.

- 44 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo do veneno das glândulas das serpentes aglifas". Mem. do Inst. Butantan, 1926, tomo III, fasc. único, p. 301.
  - 45 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Do papel dos lipóides em imunologia. Função fixadora e capacidade modificadora dos lipóides. Vacinas lipoidicas". Ciência Médica, 1927, p. 419.
  - 46 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Do papel dos lipóides em imunologia. Função fixadora e capacidade modificadora dos lipóides. Vacinas lipoidicas" — Brasil-Médico, 1927, n.º 30, p. 743.
  - 47 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Contribuição ao estudo da coagulação e da proteolyse" — Brasil-Médico, 1926, n.º 18, p. 239.
  - 48 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Imunidade anti-tóxica experimental por via oral e por via nasal" — Brasil-Médico, 1927, n.º 50, p. 1311.
  - 49 — "A coagulação sanguínea" — Brasil-Médico, 1927, n.º 48, p. 1247. — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.).
  - 50 — "Action coagulante et anti-coagulante des serums. Coagulabilité des plasmas, pelos Drs. VITAL BRAZIL e J. VELLARD. Annales de l'Inst. Pasteur, 1928, tomo XLII, p. 907.
  - 51 — BRAZIL (VITAL) e VELLARD (J. A.) — "Action Gift der brasilianischen Spinnen" — Seuchenbekämpfung, Ätiologie, Prophylaxe und experimentelle Therapie der Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere, 1930, Jahrgang VII, H, 1, 2 und 3, p. 1.
  - 52 — "Do envenenamento elapíneo em confronto com o choque anafitálico", pelos Drs. VITAL BRAZIL e VITAL BRAZIL FILHO. — Bol. Inst. Vital Brazil, 1933, n.º 15.
  - 53 — BRAZIL (VITAL) e BRAGA (AMÉRICO) — "Da importância dos lipóides no preparo da vacina contra o carbúnculo hemático". Bol. Inst. Vital Brazil, 1935, n.º 17.
  - 54 — "Do emprego da peçonha em terapêutica". Biologia Médica, 1934, ano I, p. 7, e n.º 2, p. 50.
  - 55 — "Emílio Ribas" — Arch. de Higiene e Saúde Pública, 1936, n.º 1, p. 7.
  - 56 — "Notas sobre a biologia do Conepatus chilensis. Contribuição ao estudo do seu aparelho defensivo". Arch. do Inst. Vital Brazil, 1926, tomo IV, fasc. 1.º, pág. 37 e na Biol. Médica, 1937, ano IV, n.º 10, p. 3.
  - 56 — BRAZIL (VITAL) — "Contribuição ao estudo do ofidismo" — Biologia Médica, dez. de 1938, ano V, n.º 13, p. 3.
  - 57 — "Memória Histórica do Instituto de Butantan" — Dr. VITAL BRAZIL, 23 x 16 com 171 págs., 71 fotografias, 1 gráfico, 1 tricomia, 14 desenhos (Elvino Pocar, ed.), S. Paulo, Brasil, 1941. — Ilustrações de A. Esteves.
-

*Laboratórios Novotherápica S.A.*  
**SEÇÃO ORTOPÉDICA**



**APARELHOS E CALÇADOS ORTOPÉDICOS**  
**APARELHAGEM TRAUMATOLÓGICA E DE FISIOTERAPIA**

Oficinas aptas a executar quaisquer pedidos do ramo.

Máquinas importadas diretamente da Europa.

Técnicos especializados nas oficinas do Instituto Ortopédico Rizzoli.

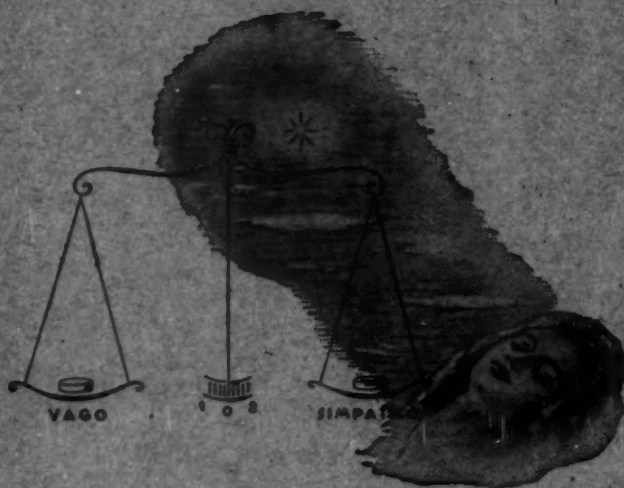
AV. DR. LUIZ ANTONIO, 324 - SÃO PAULO - FONE, 5-2833 - CX. POSTAL, 384



# DISTONEX



para o



Equilíbrio vago-simpático



**LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.**

Rua Yernandará, 326 - Telefone, 6-4572 - São Paulo